

B9

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 septembre 2003 (25.09.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/078402 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 231/56,
A61K 31/416, A61P 35/00, C07D 409/04, 405/04, 401/04,
471/04, 403/12, 403/04, 401/12, 409/12, 413/12, 413/14

[FR/FR]; 19 rue Charles Delescluze, F-93170 BAGNO-
LET (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/00751

(74) Mandataire : LE PENNEC, Magali; AVENTIS
PHARMA S.A., Direction Brevets - K2/144, 20 avenue
Raymond Aron, F-92165 ANTONY CEDEX (FR).

(22) Date de dépôt international : 7 mars 2003 (07.03.2003)

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/02996 11 mars 2002 (11.03.2002) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : AVEN-
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 avenue Raymond Aron,
F-92160 ANTONY (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : DAMOUR,
Dominique [FR/FR]; 65 bis rue Paul Vaillant Cou-
turier, F-94310 ORLY (FR). CARRY, Jean-Christophe
[FR/FR]; 41 rue du Dauphiné, F-94100 SAINT-MAUR
(FR). NEMECEK, Patrick [FR/FR]; 65 rue Maurepas,
F-94320 THIAIS (FR). TERRIER, Corinne [FR/FR]; 98
bis avenue du Colonel Fabien, F-93190 LIVRY-GARGAN
(FR). NARDI, Frederico [FR/FR]; 74 rue de Patay,
F-75013 PARIS (FR). FILOCHE, Bruno [FR/FR]; 9 av-
enue de Ceinture, F-94000 CRETEIL (FR). CHERRIER,
Marie-Pierre [FR/FR]; 75 avenue Georges Gosnat,
F-94200 JURY SUR SEINE (FR). BEZARD, Daniel

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
requises

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

WO 03/078402 A1

(54) Title: INDAZOLES SUBSTITUTED WITH AN ANTI-CANCEROUS ACTIVITY

(54) Titre : INDAZOLES SUBSTITUES AVEC UNE ACTIVITE ANTICANCEREUSE

(57) Abstract: Disclosed are substituted indazoles, compositions containing said substituted indazoles, a production method, and the use thereof. The invention particularly relates to novel specific substituted indazoles having a kinase-inhibiting activity and a therapeutic activity, especially in oncology.

(57) Abrégé : Indazoles substitués, compositions les contenant, procédé de fabrication et utilisation. La présente invention concerne en particulier de nouveaux indazoles substitués spécifiques présentant une activité inhibitrice de kinases, ayant une activité thérapeutique, en particulier en oncologie.

INDAZOLES SUBSTITUES AVEC UNE ACTIVITE ANTICANCEREUSE

La présente invention concerne notamment de nouveaux composés chimiques, particulièrement de nouveaux indazoles substitués, les compositions les contenant, et leur utilisation comme médicaments.

Plus particulièrement, l'invention concerne de nouveaux indazoles spécifiques présentant une activité anticancéreuse, via la modulation de l'activité de protéines, en particulier des kinases.

A ce jour, la plupart des composés commerciaux utilisés en chimiothérapie posent des problèmes importants d'effets secondaires et de tolérance par les patients. Ces effets pourraient être limités dans la mesure où les médicaments utilisés agissent sélectivement sur les cellules cancéreuses, à l'exclusion des cellules saines. Une des solutions pour limiter les effets indésirables d'une chimiothérapie peut donc consister en l'utilisation de médicaments agissant sur des voies métaboliques ou des éléments constitutifs de ces voies, exprimés majoritairement dans les cellules cancéreuses, et qui ne seraient pas ou peu exprimés dans les cellules saines.

Les protéines kinase sont une famille d'enzyme qui catalysent la phosphorylation de groupes hydroxy de résidus spécifiques de protéines tels que des résidus tyrosine, sérine ou thréonine. De telles phosphorylations peuvent largement modifier la fonction des protéines ; ainsi, les protéines kinases jouent un rôle important dans la régulation d'une grande variété de processus cellulaires, incluant notamment le métabolisme, la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire, la migration cellulaire ou la survie cellulaire. Parmi les différentes fonctions cellulaires dans lesquelles l'activité d'une protéine kinase est impliquée, certains processus représentent des cibles attractives pour traiter les maladies cancéreuses ainsi que d'autres maladies.

Ainsi, un des objets de la présente invention est de proposer des compositions ayant une activité anticancéreuse, en agissant en particulier vis-

à-vis de kinases. Parmi les kinases pour lesquelles une modulation de l'activité est recherchée, FAK (Focal Adhesion Kinase) est préférée.

FAK est une tyrosine kinase cytoplasmique jouant un rôle important dans la transduction du signal transmis par les intégrines, famille de récepteurs hétérodimériques de l'adhésion cellulaire. FAK et les intégrines sont colocalisés dans des structures pérимembranaires appelées plaques d'adhérence. Il a été montré dans de nombreux types cellulaires que l'activation de FAK ainsi que sa phosphorylation sur des résidus tyrosine et en particulier son autophosphorylation sur la tyrosine 397 étaient dépendantes de la liaison des intégrines à leurs ligands extracellulaires et donc induites lors de l'adhésion cellulaire [Kornberg L, *et al.* J. Biol. Chem. 267(33): 23439-442. (1992)]. L'autophosphorylation sur la tyrosine 397 de FAK représente un site de liaison pour une autre tyrosine kinase, Src, via son domaine SH2 [Schaller *et al.* Mol. Cell. Biol. 14 :1680-1688. 1994; Xing *et al.* Mol. Cell. Biol. 5 :413-421. 1994]. Src peut alors phosphoryler FAK sur la tyrosine 925, recrutant ainsi la protéine adaptatrice Grb2 et induisant dans certaines cellules l'activation de la voie ras et MAP Kinase impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire [Schlaepfer *et al.* Nature; 372:786-791. 1994; Schlaepfer *et al.* Prog. Biophy. Mol. Biol. 71:435-478. 1999; Schlaepfer and Hunter, J. Biol. Chem. 272:13189-13195. 1997]. L'activation de FAK peut aussi induire la voie de signalisation jun NH2-terminal kinase (JNK) et résulter dans la progression des cellules vers la phase G1 du cycle cellulaire [Oktay *et al.*, J. Cell. Biol. 145 :1461-1469. 1999]. Phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3-kinase) se lie aussi à FAK sur la tyrosine 397 et cette interaction pourrait être nécessaire à l'activation de PI3-kinase [Chen and Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91: 10148-10152. 1994; Ling *et al.* J. Cell. Biochem. 73 :533-544. 1999]. Le complexe FAK/Src phosphoryle différents substrats comme la paxilline et p130CAS dans les fibroblastes [Vuori *et al.* Mol. Cell. Biol. 16: 2606-2613. 1996].

Les résultats de nombreuses études soutiennent l'hypothèse que les inhibiteurs de FAK pourraient être utiles dans le traitement du cancer. Des études ont suggéré que FAK puisse jouer un rôle important dans la prolifération et/ou la survie cellulaire *in vitro*. Par exemple, dans les cellules CHO, certains auteurs ont démontré que la surexpression de p125FAK conduit à une accélération de la transition G1 à S, suggérant que p125FAK favorise la prolifération cellulaire [Zhao J.-H *et al.* J. Cell Biol. 143:1997-2008.

1998]. D'autres auteurs ont montré que des cellules tumorales traitées avec des oligonucleotides anti-sens de FAK perdent leur adhésion et entrent en apoptose (Xu *et al.*, Cell Growth Differ. 4:413-418. 1996). Il a également été démontré que FAK promeut la migration des cellules *in vitro*. Ainsi, des
5 fibroblastes déficients pour l'expression de FAK (souris « knockout » pour FAK) présentent une morphologie arrondie, des déficiences de migration cellulaire en réponse à des signaux chimiotactiques et ces défauts sont supprimés par une réexpression de FAK [DJ. Sieg *et al.*, J. Cell Science. 112:2677-91. 1999]. La surexpression du domaine C-terminal de FAK (FRNK)
10 bloque l'étirement des cellules adhérentes et réduit la migration cellulaire *in vitro* [Richardson A. and Parsons J.T. Nature. 380:538-540. 1996]. La surexpression de FAK dans des cellules CHO, COS ou dans des cellules d'astrocytome humain favorise la migration des cellules. L'implication de FAK dans la promotion de la prolifération et de la migration des cellules dans de
15 nombreux types cellulaires *in vitro*, suggère le rôle potentiel de FAK dans les processus néoplasiques. Une étude récente a effectivement démontré l'augmentation de la prolifération des cellules tumorales *in vivo* après induction de l'expression de FAK dans des cellules d'astrocytome humain [Cary L.A. *et al.* J. Cell Sci. 109:1787-94. 1996; Wang D *et al.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000]. De plus, des études immunohistochimiques de biopsies humaines ont
20 démontré que FAK était surexprimé dans les cancers de la prostate, du sein, de la thyroïde, du colon, du mélanome, du cerveau et du poumon, le niveau d'expression de FAK étant directement corrélé aux tumeurs présentant le phénotype le plus agressif [Weiner TM, *et al.* Lancet. 342(8878):1024-1025. 1993 ; Owens *et al.* Cancer Research. 55:2752-2755. 1995; Maung K. *et al.* Oncogene. 18:6824-6828. 1999; Wang D *et al.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000].

Les indazoles sont relativement peu représentés parmi les produits pharmaceutiques commercialisés. Parmi les indazoles substitués en position
30 5, on trouve essentiellement des acides sulfoniques, qui sont largement utilisés dans le domaine de la photosensibilisation, avec une prédilection dans le domaine de la photographie. Par ailleurs, un sulfonamide est connu de JP 62025747, qui revendique le *N*-(1*H*-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide en tant que conservateur de films et inhibiteur de formation de voile. Une
35 utilisation thérapeutique n'est ni décrite, ni envisagée ici.

Les documents suivants proposent l'utilisation thérapeutique d'indazoles substitués en position 5:

La demande de brevet WO 99/64004 divulgue des dérivés de quinazoline dont quelques-uns contiennent un substituant *N*-(1*H*-indazol-5-yl)-sulfonamido. Ces produits sont réputés utiles pour inhiber une phosphodiesterase à cGMP, et pour le traitement de maladies cardiovasculaires. L'utilisation de ces produits en oncologie n'est pas envisagée.

Le brevet US 5 880 151 revendique des dérivés de pentafluorophénylsulfonamides pour traiter l'athérosclérose. Ce brevet présente un exemple d'indazole substitué en position 5 par un groupement pentafluorophénylsulfonamide. La même série de produits est revendiquée dans la demande WO 98/05315 pour une utilisation comme agents anti-prolifératifs, et aussi pour traiter les maladies inflammatoires, l'infarctus du myocarde, la néphrite glomérulaire, les rejets de greffes, et les maladies infectieuses telles que les infections à HIV et la malaria. En particulier, le produit 15, dont la préparation est décrite à la page 37, est le seul indazole figurant dans la demande de brevet. L'utilisation de ces produits comme inhibiteurs de kinases n'est pas mentionnée. Au contraire, ces produits visent à inhiber la polymérisation de tubuline, ce qui relève de mécanismes d'inhibition de prolifération cellulaire différents.

La demande de brevet WO 00/73264 revendique des inhibiteurs de prolifération cellulaire, et en particulier des inhibiteurs de polymérisation de tubuline. Cette demande de brevet présente la préparation de nombreux produits, dont un seul indazole (page 42, exemple 34 : *N*-(1*H*-indazol-5-yl)-3,4,5-triméthoxybenzènesulfonamide). Ce produit est testé (page 20) à une concentration de 100 μ M à l'encontre de cellules NCI-H460 (18,5 % d'inhibition de croissance) et HCT-15 (47,6 % d'inhibition de croissance). L'activité de ce produit est très modeste par rapport à celle obtenue pour les autres composés testés. En outre, il convient de noter que l'utilisation de ces produits comme inhibiteurs de kinases n'est ni décrite ni suggérée, le demandeur insistant particulièrement sur le groupement 3,4,5-triméthoxybenzènesulfonamide sur lequel il est possible d'ajouter une grande quantité de substituants dont un indazole.

La demande de brevet WO 01/53268 revendique des indazoles 3,5-disubstitués comme inhibiteurs de kinase CDK, et pour inhiber la prolifération cellulaire. Les substituants en position 5 sont toujours des chaînes hydrocarbonées ou des groupements cycliques aromatiques ou hétéroaromatiques.

La demande de brevet WO 02/10137 revendique des indazoles substitués en positions 3 et 5 par de nombreux groupements différents. Sur les 438 exemples d'indazoles décrits, seul l'exemple 42 présente un indazole substitué en position 5 par un groupement phénylsulfonylamino. Les produits décrits ici sont utiles pour inhiber la protéine JNK.

La demande de brevet WO 02/083648, publiée le 24 octobre 2002, revendique des indazoles inhibiteurs de protéine JNK. Dans cette demande, seuls les produits I-18 à I-20 et I-64 à I-71 sont des 5-sulfonylamino-indazoles substitués en 3- par un groupement aryle.

La demande de brevet WO 03/004488, publiée le 16 janvier 2003, divulgue des 2-(3-benzimidazolyl)-indazoles utiles comme inhibiteurs de tyrosine et sérine/thréonine kinases. Ces produits sont substitués indifféremment sur les positions 4 à 7 de l'indazole et/ou de l'imidazole. Les exemples 843 à 854 sont des indazoles substitués en position 3 par un substituant benzimidazol-2-yl, et en position 5 par un substituant (alkyl/aryl)-sulfonamido-. Tous ces benzimidazoles sont substitués en position 6 par des substituants N,N-dialkyl-amino. Aucun test sur FAK n'est présenté. Aucune relation entre l'activité des composés et leur structure n'est discutée.

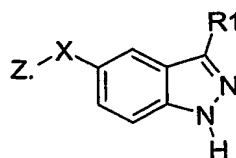
Or, de façon surprenante, il a été trouvé que des indazoles substitués en position 5 par un enchaînement de substituants Z-X- comme définis ci-après, et éventuellement substitués en position 3, présentaient une activité inhibitrice de kinases importante, en particulier à l'encontre de FAK.

Un autre des mérites de l'invention est d'avoir trouvé que la substitution de l'indazole en position 5 par un groupement approprié entraîne une inhibition importante de la kinase FAK, même lorsque l'indazole n'est substitué sur aucune autre position, en particulier en position 3.

Un autre des mérites de l'invention est d'avoir trouvé que la substitution du noyau indazole sur une position autre que la position 5 entraînait

- systématiquement une chute d'activité à l'encontre des kinases testées ici : Ainsi, lorsqu'un enchaînement de substituants Z-X- est placé sur une des positions 1, 4, 6 ou 7 du noyau indazole, cela se traduit par une perte d'activité très importante qui rend alors le produit impropre à une utilisation
- 5 comme inhibiteur de kinase, particulièrement pour FAK. En outre, dans la mesure où l'indazole est substitué en position 5 par un groupement approprié Z-X- tel que revendiqué, il est possible de substituer l'indazole en position 6 par un petit substituant, tel qu'un groupement C1-C3 alkyle, bien que ce ne soit pas préféré.
- 10 De plus, un autre des mérites de l'invention est d'avoir démontré que même lorsque l'indazole est correctement substitué par un groupement X approprié, il est indispensable que l'azote en position 1 de l'indazole ne soit pas substitué afin de conserver une activité inhibitrice satisfaisante.

Ces produits répondent à la formule (I) suivante :



Formule (I)

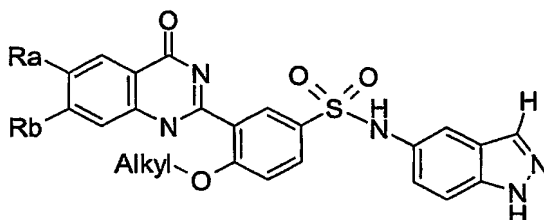
dans laquelle :

- a) R1 est sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué,
- 20 hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), OS(O₂)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)S(O₂)(R3), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)N(R2)(R3), dans lequel chaque R2, R3, R4 est indépendamment sélectionné dans le
- 25 groupe constitué par H, alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, alkylène, alkylène substitué ;
- 30

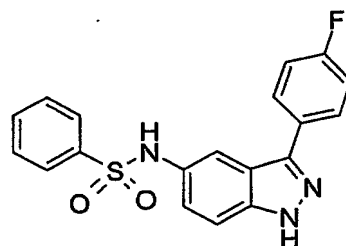
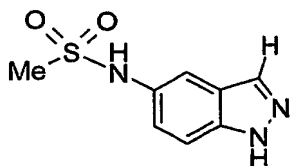
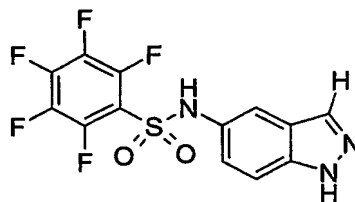
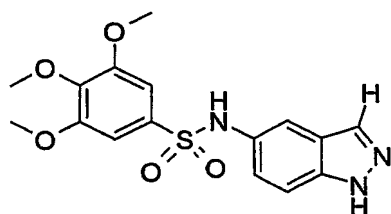
b) X est sélectionné dans le groupe constitué par $S(O_2)-NH$; $S(O_2)-O$; $NH-S(O_2)$; $O-S(O_2)$;

c) Z est sélectionné dans le groupe constitué par alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué ;

sous réserve que le produit de formule (I) ne soit pas un des composés suivants :



dans lequel alkyl est n-propyl, et dans lequel Ra et Rb sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par NH_2 , NO_2 , Cl , ou Ra et Rb forment un cycle $-NH-CH=N-$;



X pourra être avantageusement $S(O_2)-NH$, ou $S(O_2)-O$.

Il a été observé que, contre toute attente, des produits de formule générale (I) dans laquelle Z-X- est $Z-SO_2O-$, présentent des niveaux d'activité similaires à ceux observés lorsque Z-X- est $Z-SO_2NH-$.

De manière préférée, R1 ne sera pas H.

En effet, un autre des mérites de l'invention est d'avoir découvert que la substitution de l'indazole en position 3 par un groupement R1 autre que H améliorerait significativement les propriétés inhibitrices à l'encontre de kinases.

5 Z pourra être avantageusement aryle substitué. De manière plus préférée, Z pourra être phényle substitué par un à trois substituants.

Selon une variante très préférée, Z pourra être phényle substitué par un ou plusieurs substituants sélectionnés dans le groupe constitué par : 3-fluoro ; 3,4-dichloro ; 3,4-difluoro ; 2-sulfonylméthyl.

10 De préférence, R1 pourra être sélectionné dans le groupe constitué par H, CH₃, alkyle en C₂-C₆, Cl, Br, I, CN, C(O)NH(R₂), NHC(O)(R₂), aryle, aryle substitué, alkylène, alkylène substitué.

Des produits selon l'invention pourront être avantageusement choisis dans le groupe constitué par

- 15 N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;
- N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide ;
- N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide ;
- N-(3-Cyano-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide ;
- N-(3-Cyano-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;
- 3-Fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
- 20 2-Méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
- 3,4-Dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
- 3-Fluoro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
- 2-Méthylsulfonyl-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
- N-(3-Fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide ;
- 25 3-Fluoro-N-(3-iodo-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
- 2-Méthylsulfonyl-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
- 3,4-Dichloro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
- 3-Fluoro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
- 3-Fluoro-N-(3-hydroxy-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
- 30 3-Fluorobenzènesulfonate de (1H-indazole-5-yle) ;
- N-Phényl-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide ;
- N-Méthyl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide ;

5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide;
5-(3-Fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide ;
N-Phényl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide ;
N-[5-(3-Fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide.

- 5 Plus généralement, la liste des produits ci-dessous est représentative de l'invention :

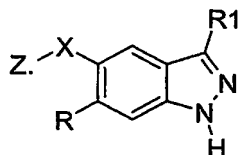
- N-(1H-Indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide
N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide
N-(3-Hydroxy-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide
10 N-(3-Cyano-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide
N-(3-Méthyl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide
N-(3-Iodo-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide
N-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
15 N-Phényl-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide
N-Méthyl-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide;
5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide
20 N-(1H-Indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide
N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide
N-(3-Hydroxy-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide
N-(3-Cyano-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide
25 N-(3-Méthyl-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide
N-(3-Iodo-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide
N-[5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide
N-Méthyl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide;
30 5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide
N-(1H-Indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide
N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide
N-(3-Hydroxy-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide
N-(3-Cyano-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide
35 N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide

- N-(3-Méthyl-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide
N-(3-Iodo-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide
N-[5-(3,4-dichlorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(3,4-dichlorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide
5 N-Méthyl-5-(3,4-dichlorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide
5-(3,4-dichlorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide
N-(2-méthylsulfonylphényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Chloro-N-(2-méthylsulfonylphényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Hydroxy-N-(2-méthylsulfonylphényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
10 3-Cyano-N-(2-méthylsulfonylphényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
N-(2-méthylsulfonylphényl)-3-phényl-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
N-(2-méthylsulfonylphényl)-3-méthyl-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Iodo-N-(2-méthylsulfonylphényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
N-[5-(2-méthylsulfonylphénylaminosulfonyl)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
15 N-Phényl-5-(2-méthylsulfonylphénylaminosulfonyl)-1H-indazole-3-
carboxamide
N-Méthyl-5-(2-méthylsulfonylphénylaminosulfonyl)-1H-indazole-3-
carboxamide
5-(2-méthylsulfonylphénylaminosulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
20 N-(3-fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Chloro-N-(3-fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Hydroxy-N-(3-fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Cyano-N-(3-fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
N-(3-fluorophényl)-3-phényl-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
25 N-(3-fluorophényl)-3-méthyl-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Iodo-N-(3-fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
N-[5-(3-fluorophénylaminosulfonyl)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(3-fluorophénylaminosulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
N-Méthyl-5-(3-fluorophénylaminosulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
30 5-(3-fluorophénylaminosulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
N-(3,4-dichlorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Chloro-N-(3,4-dichlorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Hydroxy-N-(3,4-dichlorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Cyano-N-(3,4-dichlorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
35 N-(3,4-dichlorophényl)-3-phényl-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
N-(3,4-dichlorophényl)-3-méthyl-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide

- 3-Iodo-N-(3,4-dichlorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
N-[5-(3,4-dichlorophénylaminosulfonyl)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(3,4-dichlorophénylaminosulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
N-Méthyl-5-(3,4-dichlorophénylaminosulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
5 5-(3,4-dichlorophénylaminosulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 2-méthylsulfonylphényle
3-Chloro-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 2-méthylsulfonylphényle
3-Hydroxy-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 2-méthylsulfonylphényle
3-Cyano-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 2-méthylsulfonylphényle
10 3-Phényl-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 2-méthylsulfonylphényle
3-Méthyl-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 2-méthylsulfonylphényle
3-Iodo-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 2-méthylsulfonylphényle
N-[5-(2-méthylsulfonylphényloxysulfonyl)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(2-méthylsulfonylphényloxysulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
15 N-Méthyl-5-(2-méthylsulfonylphényloxysulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
5-(2-méthylsulfonylphényloxysulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3-fluorophényle
3-Chloro-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3-fluorophényle
3-Hydroxy-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3-fluorophényle
20 3-Cyano-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3-fluorophényle
3-Phényl-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3-fluorophényle
3-Méthyl-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3-fluorophényle
3-Iodo-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3-fluorophényle
N-[5-(3-fluorophényloxysulfonyl)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
25 N-Phényl-5-(3-fluorophényloxysulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
N-Méthyl-5-(3-fluorophényloxysulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
5-(3-fluorophényloxysulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3,4-dichlorophényle
3-Chloro-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3,4-dichlorophényle
30 3-Hydroxy-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3,4-dichlorophényle
3-Cyano-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3,4-dichlorophényle
3-Phényl-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3,4-dichlorophényle
3-Méthyl-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3,4-dichlorophényle
3-Iodo-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3,4-dichlorophényle
35 N-[5-(3,4-dichlorophényloxysulfonyl)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(3,4-dichlorophényloxysulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide

- N-Méthyl-5-(3,4-dichlorophényloxysulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
5-(3,4-dichlorophényloxysulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
2-Méthylsulfonylbenzènesulfonate de 1H-indazol-5-yle
2-Méthylsulfonylbenzènesulfonate de 3-chloro-1H-indazol-5-yle
5 2-Méthylsulfonylbenzènesulfonate de 3-hydroxy-1H-indazol-5-yle
2-Méthylsulfonylbenzènesulfonate de 3-cyano-1H-indazol-5-yle
2-Méthylsulfonylbenzènesulfonate de 3-phényl-1H-indazol-5-yle
2-Méthylsulfonylbenzènesulfonate de 3-méthyl-1H-indazol-5-yle
2-Méthylsulfonylbenzènesulfonate de 3-iodo-1H-indazol-5-yle
10 N-[5-(2-méthylsulfonylphénylsulfonyloxy)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(2-méthylsulfonylphénylsulfonyloxy)-1H-indazole-3-carboxamide
N-Méthyl-5-(2-méthylsulfonylphénylsulfonyloxy)-1H-indazole-3-carboxamide
5-(2-méthylsulfonylphénylsulfonyloxy)-1H-indazole-3-carboxamide
3-fluorobenzènesulfonate de 1H-indazol-5-yle
15 3-fluorobenzènesulfonate de 3-chloro-1H-indazol-5-yle
3-fluorobenzènesulfonate de 3-hydroxy-1H-indazol-5-yle
3-fluorobenzènesulfonate de 3-cyano-1H-indazol-5-yle
3-fluorobenzènesulfonate de 3-phényl-1H-indazol-5-yle
3-fluorobenzènesulfonate de 3-méthyl-1H-indazol-5-yle
20 3-fluorobenzènesulfonate de 3-iodo-1H-indazol-5-yle
N-[5-(3-fluorophénylsulfonyloxy)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(3-fluorophénylsulfonyloxy)-1H-indazole-3-carboxamide
N-Méthyl-5-(3-fluorophénylsulfonyloxy)-1H-indazole-3-carboxamide
5-(3-fluorophénylsulfonyloxy)-1H-indazole-3-carboxamide
25 3,4-dichlorobenzènesulfonate de 1H-indazol-5-yle
3,4-dichlorobenzènesulfonate de 3-chloro-1H-indazol-5-yle
3,4-dichlorobenzènesulfonate de 3-hydroxy-1H-indazol-5-yle
3,4-dichlorobenzènesulfonate de 3-cyano-1H-indazol-5-yle
3,4-dichlorobenzènesulfonate de 3-phényl-1H-indazol-5-yle
30 3,4-dichlorobenzènesulfonate de 3-méthyl-1H-indazol-5-yle
3,4-dichlorobenzènesulfonate de 3-iodo-1H-indazol-5-yle
N-[5-(3,4-dichlorophénylsulfonyloxy)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(3,4-dichlorophénylsulfonyloxy)-1H-indazole-3-carboxamide
N-Méthyl-5-(3,4-dichlorophénylsulfonyloxy)-1H-indazole-3-carboxamide
35 5-(3,4-dichlorophénylsulfonyloxy)-1H-indazole-3-carboxamide

Selon un deuxième aspect, l'invention concerne des produits répondant à la formule (I) suivante :

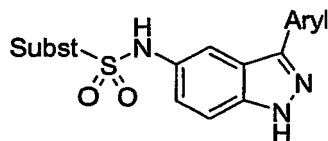


Formule (I)

5 dans laquelle :

- d) R1 est sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), OS(O₂)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)S(O₂)(R3), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)N(R2)(R3), dans lequel chaque R2, R3, R4 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, aryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, aryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, alkylène, alkylène substitué ;
- e) X est sélectionné dans le groupe constitué par S(O₂)-NH ; S(O₂)-O ; NH-S(O₂) ; O-S(O₂) ;
- f) Z est sélectionné dans le groupe constitué par alkyle, alcényle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alcényle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué ;
- g) R est choisi parmi H, C1-C3 alkyle ;

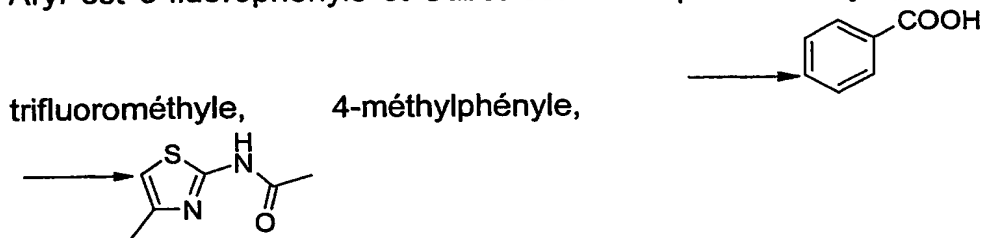
sous réserve que le produit de formule (I) ne soit pas un des composés suivants :



1°)

dans lequel

- (i) Aryl est 3-fluorophényle et Subst est choisi parmi méthyle, 2,2,2-



- 5 (ii) Aryl est choisi parmi 6-(2-diméthylaminométhyl-5-méthyl-morpholin-4-yl)-1H-benzimidazol-2-yle, 6-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yle, 6-(1,4'-bipipéridin-1'-yl)-1H-benzimidazol-2-yle, 6-(N,N-dialkylamino)-1-H-benzimidazol-2-yle et Subst est indépendamment choisi parmi méthyle, éthyle, trifluorométhyle, phényle, 4-méthoxyphényle, thien-2-yle,
- 10 (iii) Aryl est 4-fluorophényle et Subst est phényle,

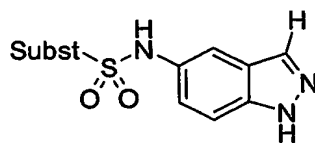
- (iv) Aryl est 4-trifluorométhyl-phényle et Subst est N,N-diméthylamino,

- (v) Aryl est thien-2-yle et Subst est 3,5-bis-(trifluorométhyl)-phényle,

- (vi) Aryl est 3,4-méthylènedioxy-phényle et Subst est 1-méthyl-éthyle,

- 15 (vii) Aryl est 3,5-bis-(trifluorométhyl)-phényle et Subst est 5-(pyrid-2-yl)-thien-2-yle,

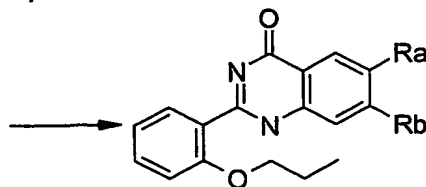
- (viii) Aryl est 4-méthoxyphényle et Subst est 4-phénylsulfonyl-thien-2-yle,



2°)

20 dans lequel

Subst est choisi parmi 3,4,5-triméthoxyphényle, 2,3,4,5,6-pentafluorophényle,



méthyle, et

dans lequel Ra et Rb sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par NH₂, NO₂, Cl, ou Ra et Rb forment un cycle -NH-CH=N-.

Selon son deuxième aspect, un produit conforme à l'invention est avantageusement un produit de formule (I) dans laquelle Z-X est choisi parmi Z-S(O₂)-NH et Z-S(O₂)-O.

Selon son deuxième aspect, R est de préférence un atome d'hydrogène.

- 5 Selon son deuxième aspect, l'invention concerne un produit de formule (I) dans lequel Z est aryle substitué, de préférence phényle substitué par un à trois substituants. Z est particulièrement avantageusement choisi parmi 2-méthylsulfonylphényle, 3-fluorophényle, et 3,5-difluorophényle. Ce produit est particulièrement utile pour inhiber FAK.
- 10 Selon son deuxième aspect, R1 est avantageusement sélectionné dans le groupe constitué par NH₂, NHCOPh, NHCOMe, CONH₂, CONHPh, phenyle, 3-cyanophényle, 3-CO₂MePh, 3-(Me₃SiC≡C-)Ph, 3-nitrophényle, 3-aminophényle, 3-méthylphényle, 3-chlorophényle, 3-fluorophényle, 3-bromophényle, 4-carboxyphényle, 4-méthoxyphényle, 4-aminophényle, 4-hydroxyphényle, 4-diméthylaminophényle, thiophèn-2-yle, 5-méthoxy-1H-indol-2-yle, benzofuran-2-yle, 1H-indol-2-yle, pyrrol-2-yle, 1H-benzimidazol-2-yle, pyrid-4-yle, pyrid-3-yle. Ce produit est particulièrement utile pour inhiber FAK.
- 15

- Selon son deuxième aspect, l'invention concerne un produit de formule (I) dans lequel Z est aryle substitué, de préférence phényle substitué par un à trois substituants. Z est particulièrement avantageusement choisi parmi 2-méthylsulfonylphényle, 3-fluorophényle, 2-trifluorométhoxyphényle, thiophèn-2-yle, quinoléin-8-yle, et phényle. Ce produit est particulièrement utile pour inhiber Aurora2.
- 20

- 25 Selon son deuxième aspect, R1 est avantageusement sélectionné dans le groupe constitué par 4-carboxyphényle, 4-hydroxyphényle, 4-diméthylaminophényle, 5-méthoxy-1H-indol-2-yle, 1H-indol-2-yle, 1H-benzimidazol-2-yle, pyrid-4-yle, pyrid-3-yle, benzothiophèn-2-yle, stiryle, 4-fluorophényléthylèn-2-yle, et 4-chlorophényléthylèn-2-yle. Ce produit est particulièrement utile pour inhiber Aurora2.
- 30

Des produits selon l'invention pourront être avantageusement choisis dans le groupe constitué par :

- N-(1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
3,4-Dichloro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide;
3-Fluoro-N-(3-méthylsulfonylamino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
5 N-[5-(3-Fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acétamide;
N-Cyclohexyl-5-(2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide;
N-[3-(4-Chlorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
N-[3-(4-Méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;
10 N-[3-(4-Méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
N-[3-(4-Fluorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
N-[3-(4-Hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;
N-[3-(4-Hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
15 N-(3-Benzylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
N-(3-Méthylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
N-(3-Bromo-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
20 N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-2,6-difluorobenzènesulfonamide;
N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-2,6-dichlorobenzènesulfonamide;
N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-3,5-difluorobenzènesulfonamide;
N-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acétamide;
N-[5-(3,5-Difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]acétamide;
25 N-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]benzamide;
N-[5-(3,5-Difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]benzamide;
N-{2-[5-(3-fluoro-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl}acétamide;

- N-{2-[5-(2-Méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl}-acétamide;
- N-[3-(2-Aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- 2-Méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
- 5 2-Méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
- N-(3-Furan-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- N-(3-Furan-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- 2-Méthylsulfonyl-N-(3-pyridin-4-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
- 3-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de
- 10 méthyle;
- Acide 3-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoïque;
- 2-Méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;
- 2-Méthylsulfonyl-N-[3-(5-méthoxy-1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]
- 15 benzènesulfonamide;
- 2-Méthylsulfonyl-N-(3-pyridin-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
- 2-Méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;
- N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- N-[3-(3-Aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- 20 N-[3-(4-Diméthylaminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- N-(3-Benzo[b]thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- N-(3-Benzo[b]thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-
- 25 méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Nitrophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- 2-Méthylsulfonyl-N-(3-quinolin-8-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
- 4-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de
- méthyle;

- Acide 4-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoïque;
 N-[3-(4-Aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
 N-[3-(3-Cyanophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
 2-Méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-1-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
 5 2-Méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-2-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
 N-{3-[(E)-2-(4-Fluorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
 N-{3-[2-(4-Fluorophényl)éthyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
 10 N-{3-[(E)-2-(4-Chlorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
 N-{3-[2-(4-Chlorophényl)éthyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
 2-Méthylsulfonyl-N-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;
 15 (E)-3-[5(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonfylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylate de méthyle ;
 Acide (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonfylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylique ;
 N-[3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;
 20 N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;
 2-Méthylsulfonyl-N-(3-phénylamino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
 N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonamide;
 3-Fluoro-N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;
 25 4-Diméthylamino-2,3,5,6-tétrafluoro-N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;
 {N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]}thiophène-2-sulfonamide;
 2-Méthylsulfonyl-N-(3-phénylsulfanyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
 2-Méthylsulfonyl-N-(3-phényléthynyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

- 2-Méthylsulfonyl-N-(3-phénéthyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
2-Méthylsulfonyl-N-[3-(3-triméthylsilanyléthynyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;
2-Méthylsulfonyl-N-(6-méthyl-3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
5 5-Fluoro-2-méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
4-Amino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
N-[4-(3-Phényl-1H-indazol-5-ylsulfamoyl)-phényl]acétamide;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-pyridine-3-sulfonamide ;
3-Nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide ;
10 3-Amino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide ;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)cyclohexanesulfonamide ;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-pipéridine-4-sulfonamide ;
N-[3-(3,5-bis-trifluorométhylphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;
15 N-[3-(3,5-difluorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;
2-méthylsulfonyl-N-[3-(2-méthylsulfanylphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide ;
N-[3-(1H-indol-5-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;
20 2-Méthylsulfonyl-N-(3-o-tolyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide ;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- naphthalène-1-sulfonamide ;
5-Diméthylamino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-naphthalène-1-sulfonamide ;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- naphthalène-2-sulfonamide ;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-2-trifluorométhyl-benzènesulfonamide ;
25 N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- thiophène-2-sulfonamide ;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-quinoléine-8-sulfonamide ;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
2-Nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;

- 2,4,6-Triisopropyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
2,4,6-Triméthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
4-Bromo-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
4-Fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
5 N-[4-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)sulfamoyl]-phényl]-acétamide ;
4-Nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
4-Méthoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
4- *tert*-Butyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
4-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
10 1-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-éthanesulfonamide;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide;
1-Phényl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide;
(E)-2-Phényl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-éthylènesulfonamide;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- éthanesulfonamide;
15 N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- propanesulfonamide;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- butanesulfonamide;
3-Trifluorométhyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
2,5-Diméthoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
2-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
20 Acide 3-(3-phényl-1H-indazol-5-yl-sulfamoyl)-benzoïque;
2-Fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
5-Chloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-thiophène-2-sulfonamide;
3-Chloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
3,5-Dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
25 3-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
2-Bromo-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
N-[5-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)sulfamoyl]-thiophène-2-ylméthyl]-benzamide;

- 3-Bromo-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonamide;
4-Cyano-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
2-Cyano-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
5 4-Butoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
N-[2-Chloro-4-(3-phényl-1H-indazol-5-yl-sulfamoyl)-phényl]-acétamide;
5-Dibutylamino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-naphthalène-1-sulfonamide;
C-(7,7-Diméthyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-yl)-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-
méthanesulfonamide;
10 N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzo[1,2,5]oxadiazole-4-sulfonamide;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- (5-isoxazol-3-yl-thiophène)-2-sulfonamide;
C-(2-Nitro-phényl)-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide;
3,4-Difluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-(5-chloro-3-méthyl-benzo[b]thiophène)-2-
15 sulfonamide;
3-Cyano-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
4-Méthanesulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
3-Méthoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- biphényl-3-sulfonamide;
20 3,5-Difluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
2-Amino-4,6-dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
4-Trifluorométhoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
N-[3-(4-Bromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-
benzènesulfonamide;
25 2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3-nitro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-
benzènesulfonamide;
N-[3-(2,4-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-
benzènesulfonamide;

- 2-Méthanesulfonyl-N-(3-*p*-tolyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
2-Méthanesulfonyl-N-(3-*m*-tolyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
N-{3-[5-(2-Méthanesulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl}-
5-diméthylamino-naphthalène-1-sulfonamide;
- 5 N-[3-(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-
benzènesulfonamide;
N-[3-(3,5-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-
benzènesulfonamide;
N-(3-(Dibenzofuran-4-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-
10 benzènesulfonamide;
N-(3-Biphényl-4-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-phénoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-
benzènesulfonamide;
2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-méthylsulfanyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-
15 benzènesulfonamide;
N-(3-Biphényl-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
2-Méthanesulfonyl-N-(3-thiophène-2-yl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
N-[3-(3-Trifluorométhyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-
benzènesulfonamide;
- 20 N-[3-(4-Trifluorométhyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-
benzènesulfonamide;
N-[3-(3-Chloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-
benzènesulfonamide;
2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3-méthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-
25 benzènesulfonamide;
2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3,5-diméthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-
benzènesulfonamide;
N-(3-Benzofuran-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-
benzènesulfonamide;

- N-[3-(5-Chloro-thiophèn-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(3-Fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 5 2-Méthanesulfonyl-N-[3-(2-méthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;
- N-[3-(3-Bromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-vinyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-
- 10 benzènesulfonamide;
- N-[3-(3-Ethoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(2-Chloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 15 N-[3-(2-Fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(2-Ethoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Ethoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-
- 20 benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Hydroxyméthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(3,4-Difluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 25 N-[3-(4-Ethyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Benzoyloxy-3-fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-
- 30 benzènesulfonamide;

- N-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-*tert*-Butyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 5 2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3,4-diméthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;
- 2-Méthanesulfonyl-N-[3-(2,4-diméthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;
- 10 N-[3-(3-Hydroxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Isopropyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Hydroxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 15 N-[3-(3-Isopropyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(3-Amino-4-méthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(3,4-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 20 N-[3-(4-Trifluorométhoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Acétyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 25 N-[3-(2,3-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Benzoyloxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(2-Fluoro-biphényl-4-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 30

- N-[3-(3,5-Dibromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Bromo-2-fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 5 N-[3-(4-Ethylsulfanyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 2-Méthanesulfonyl-N-[3-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;
- N-[3-(5-Chloro-2-méthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 10 N-[3-(4-Cyano-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(2,4-Difluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 15 N-[3-(4-Iodo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(3-Trifluorométhoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-méthanesulfonyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;
- 20 N-[3-(2,3-Difluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Fluoro-3-méthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 25 N-[3-(3-Benzoyloxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(3-Fluoro-4-méthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(2,5-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide.
- 30

Un produit conforme à l'invention pourra se présenter sous forme :

- 1) non chirale, ou
 - 2) racémique, ou
 - 3) enrichie en un stéréoisomère, ou
 - 4) enrichie en un énantiomère ;
- 5 et pourra être éventuellement salifié.

Un produit conforme à l'invention pourra être utilisé pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique, en particulier un cancer.

La présente invention concerne aussi les compositions thérapeutiques comprenant un produit selon l'invention, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable selon le mode d'administration choisi. La
10 composition pharmaceutique peut se présenter sous forme solide, liquide ou de liposomes.

Parmi les compositions solides on peut citer les poudres, les gélules, les comprimés. Parmi les formes orales on peut aussi inclure les formes solides
15 protégées vis-à-vis du milieu acide de l'estomac. Les supports utilisés pour les formes solides sont constitués notamment de supports minéraux comme les phosphates, les carbonates ou de supports organiques comme le lactose, les celluloses, l'amidon ou les polymères. Les formes liquides sont constituées de solutions de suspensions ou de dispersions. Elles contiennent
20 comme support dispersif soit l'eau, soit un solvant organique (éthanol, NMP ou autres) ou de mélanges d'agents tensioactifs et de solvants ou d'agents complexants et de solvants.

Les formes liquides seront, de préférence, injectables et de ce fait auront une formulation acceptable pour une telle utilisation.

25 Des voies d'administration par injection acceptables incluent les voies intraveineuse, intra-péritonéale, intramusculaire, et sous cutanée, la voie intraveineuse étant habituellement préférée.

La dose administrée des composés de l'invention sera adaptée par le praticien en fonction de la voie d'administration au patient et de l'état de ce
30 dernier.

Les composés de la présente invention peuvent être administrés seuls ou en mélange avec d'autres anticancéreux. Parmi les associations possibles on peut citer:

- 5
 - les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la steptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine
 - les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine
 - les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine
- 10
 - les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoïdes (paclitaxel et docétaxel)
 - les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
- 15
 - les inhibiteurs de topoisomérases des groupes I et II telles que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex
 - les fluoropyrimidines telles que la 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine
- 20
 - les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptomurine, la 6-thioguanine
 - les analogues d'adénosine tels que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine
- 25
 - le méthotrexate et l'acide folinique
 - les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptine ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques
- 30
 - les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine ou de la colchicine et leurs prodrogues.

Il est également possible d'associer aux composés de la présente invention un traitement par des radiations. Ces traitements peuvent être administrés simultanément, séparément, séquentiellement. Le traitement sera adapté par le praticien en fonction du malade à traiter.

- 5 Les produits de l'invention sont utiles comme agents inhibiteurs d'une réaction catalysée par une kinase. FAK est une kinase pour laquelle les produits de l'invention seront particulièrement utiles en tant qu'inhibiteurs. Les produits de l'invention peuvent aussi être utiles comme inhibiteurs des kinases Aurora et/ou KDR. Plus généralement, les produits de l'invention
10 peuvent aussi être utiles comme inhibiteurs des kinases Src, Tie2, IGF1R, CDK2 et CDK4, de préférence Src et Tie2.

Des raisons pour lesquelles ces kinases sont choisies sont données ci-après :

KDR

- 15 KDR (Kinase insert Domain Receptor) aussi appelée VEGF-R2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2), est exprimé uniquement dans les cellules endothéliales. Ce récepteur se fixe au facteur de croissance angiogénique VEGF, et sert ainsi de médiateur à un signal transductionnel via l'activation de son domaine kinase intracellulaire. L'inhibition directe de
20 l'activité kinase de VEGF-R2 permet de réduire le phénomène d'angiogénèse en présence de VEGF exogène (Vascular Endothelial Growth Factor : facteur de croissance vasculaire endothélial) (Strawn et al., *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Ce processus a été démontré notamment à l'aide de mutants VEGF-R2 (Millauer et al., *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.1615-
25 1620). Le récepteur VEGF-R2 semble n'avoir aucune autre fonction chez l'adulte que celle liée à l'activité angiogénique du VEGF. Par conséquent, un inhibiteur sélectif de l'activité kinase du VEGF-R2 ne devrait démontrer que peu de toxicité.

- En plus de ce rôle central dans le processus dynamique angiogénique, des
30 résultats récents suggèrent que l'expression de VEGF contribue à la survie des cellules tumorales après des chimio- et radio-thérapies, soulignant la synergie potentielle d'inhibiteurs de KDR avec d'autres agents (Lee et al. *Cancer Research*, 2000, vol. 60, p.5565-5570).

Aurora2

De nombreuses protéines impliquées dans la ségrégation des chromosomes et l'assemblage du fuseau ont été identifiées dans la levure et la drosophile. La désorganisation de ces protéines conduit à la non-ségrégation des chromosomes et à des fuseaux monopolaires ou désorganisés. Parmi ces protéines, certaines kinases, dont Aurora et lpl1, provenant respectivement de *S. cerevisiae* et de drosophile, sont nécessaires pour la ségrégation des chromosomes et la séparation du centrosome. Un analogue humain de lpl1 de levure a été récemment cloné et caractérisé par différents laboratoires. Cette kinase, nommée aurora2, STK15 ou BTAK appartient à la famille des kinases à serine/thréonine. Bischoff et al. ont montré que Aurora2 est oncogène, et est amplifié dans les cancers colorectaux humains (EMBO J, 1998, 17, 3052-3065). Cela a également été exemplifié dans des cancers impliquant des tumeurs épithéliales telles que le cancer du sein.

Src

Il a été constaté que la kinase Src, impliquée dans de nombreuses cascades de signalisation, est souvent activée ou surexprimée dans de nombreux types de cancer tels que le cancer du colon ou du sein (Moasser MM *et al.* Cancer Res. 1999. 59 :6245-6152 ; Wiener *et al.* Clin. Cancer Res. 1999. 5 :2164-2170). De plus Src semble jouer un rôle prépondérant dans le développement de métastases osseuses, de par son implication dans le développement du tissu osseux (Soriano P. *et al.* Cell 1991. 64 :693-702 ; Nakagawa *et al.* Int. J. Cancer 2000. 88 :384-391).

Tie2

Tie-2 (TEK) est un membre d'une famille de récepteurs à tyrosine kinase, spécifique des cellules endothéliales. Tie2 est le premier récepteur à activité tyrosine kinase dont on connaît à la fois l'agoniste (angiopoïétine 1 ou Ang1) qui stimule l'autophosphorylation du récepteur et la signalisation cellulaire [S. Davis *et al.* (1996) Cell 87, 1161-1169] et l'antagoniste (angiopoïétine 2 ou Ang2) [P.C. Maisonpierre *et al.* (1997) Science 277, 55-60]. L'angiopoïétine 1 peut synergiser avec le VEGF dans les derniers stades de la néo-angiogénèse [Asahara T. Circ. Res.(1998) 233-240]. Les expériences de knock-out et les manipulations transgéniques de l'expression de Tie2 ou de Ang1 conduisent à des animaux qui présentent des défauts de vascularisation [D.J. Dumont *et al.* (1994) Genes Dev. 8, 1897-1909 et C. Suri (1996) Cell 87, 1171-1180]. La liaison d'Ang1 à son récepteur conduit à

l'autophosphorylation du domaine kinase de Tie2 qui est essentielle pour la néovascularisation ainsi que pour le recrutement et l'interaction des vaisseaux avec les péricytes et les cellules musculaires lisses ; ces phénomènes contribuent à la maturation et la stabilité des vaisseaux
5 nouvellement formés [P.C. Maisonpierre et al (1997) *Science* 277, 55-60]. Lin et al (1997) *J. Clin. Invest.* 100, 8: 2072-2078 et Lin P. (1998) *PNAS* 95, 8829-8834, ont montré une inhibition de la croissance et de la vascularisation tumorale, ainsi qu'une diminution des métastases de poumon, lors d'infections adénovirales ou d'injections du domaine extracellulaire de Tie-2
10 (Tek) dans des modèles de xénogreffes de tumeur du sein et de mélanome.

Les inhibiteurs de Tie2 peuvent être utilisés dans les situations où une néovascularisation se fait de façon inappropriée (c'est-à-dire dans la rétinopathie diabétique, l'inflammation chronique, le psoriasis, le sarcome de Kaposi, la néovascularisation chronique due à la dégénération maculaire,
15 l'arthrite rhumatoïde, l'hémoangiome infantile et les cancers).

IGF1R

Le récepteur de type 1 pour l'insulin-like growth factor (IGF-I-R) est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase qui se lie en premier lieu à l'IGFI mais aussi à l'IGFII et à l'insuline avec une plus faible affinité. La
20 liaison de l'IGF1 à son récepteur entraîne une oligomérisation du récepteur, l'activation de la tyrosine kinase, l'autophosphorylation intermoléculaire et la phosphorylation de substrats cellulaires (principaux substrats : IRS1 and Shc). Le récepteur activé par son ligand induit une activité mitogénique dans les cellules normales. Cependant IGF-I-R joue un rôle important dans la
25 croissance dite anormale.

Plusieurs rapport clinique souligne le rôle important de la voie IGF-I dans le développement des cancers humains:

- IGF-I-R est souvent trouvé sur exprimé dans de nombreux types tumoraux (sein, colon, poumon, sarcome...) et sa présence est souvent associée à un
30 phénotype plus agressif.
- De fortes concentrations d'IGF1 circulant sont fortement corrélées à un risque de cancer de la prostate, poumon et sein.

De plus, il a été largement documenté que IGF-I-R est nécessaire à l'établissement et au maintien du phénotype transformé in vitro comme in vivo [Baserga R, Exp. Cell. Res., 1999, 253, pages 1-6]. L'activité kinase d'IGF-I-R est essentielle à l'activité de transformation de plusieurs oncogènes: EGFR, PDGFR, l'antigène grand T du virus SV40, Ras activé, Raf, et v-Src. L'expression d'IGF-I-R dans des fibroblastes normaux induit un phénotype néoplasique, qui peut ensuite entraîner la formation de tumeur in vivo. L'expression d'IGF-I-R joue un rôle important dans la croissance indépendante du substrat. IGF-I-R a également été montré comme un protecteur dans l'apoptose induite par chimiothérapie-, radiation-, et l'apoptose induite par des cytokines. De plus, l'inhibition d'IGF-I-R endogène par un dominant négatif, la formation de triple hélice ou l'expression d'un antisens provoque une suppression de l'activité transformante in vitro et la diminution de la croissance de tumeurs dans les modèles animaux.

15 **CDK2 et CDK4**

Les cyclin dependent kinases (CDKs) constituent une famille de protéine kinases qui sont impliquées majoritairement dans le contrôle de la progression entre les différentes phases du cycle cellulaire. Durant la phase G1, CDK4 s'associe à la cycline D et phosphoryle la protéine Rb, ce qui a pour effet de l'inactiver, et d'induire la dissociation des facteurs de transcription E2F et DP1. Ces facteurs de transcription vont alors dans le noyau, où ils contrôlent l'expression de gènes requis pour la transition G1/S et la progression dans la phase S. Le complexe CDK2-Cycline E est aussi responsable de la transition G1/S et de plus, régule la duplication du centrosome. La dérégulation de l'activité kinase des CDKs dans de nombreuses tumeurs a stimulé une recherche intensive d'inhibiteurs, à visée antiproliférative. (voir, par exemple TRENDS in Pharmacological Sciences Vol.23 No.9 September 2002)

Définitions

30 Le terme « halogène » fait référence à un élément choisi parmi F, Cl, Br, et I.

Le terme « alkyle » fait référence à un substituant hydrocarboné saturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 12 atomes de carbone. Les substituants méthyle, éthyle, propyle, 1-méthyléthyl, butyle, 1-méthylpropyl, 2-méthylpropyle, 1,1-diméthyléthyle, pentyle, 1-méthylbutyle, 2-méthylbutyle,

3-méthylbutyle, 1,1-diméthylpropyle, 1,2-diméthylpropyle, 2,2-diméthylpropyle, 1-éthylpropyle, hexyle, 1-méthylpentyle, 2-méthylpentyle, 1-éthylbutyle, 2-éthylbutyle, 3,3-diméthylbutyle, heptyle, 1-éthylpentyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, et dodécyle sont des exemples de substituant alkyle.

Le terme « alkylène » fait référence à un substituant hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant une ou plusieurs insaturations, ayant de 2 à 12 atomes de carbone. Les substituants éthylène, 1-méthyléthylène, prop-1-ène, prop-2-ène, Z-1-méthylprop-1-ène, E-1-méthylprop-1-ène, Z-1,2-diméthylprop-1-ène, E-1,2-diméthylprop-1-ène, but-1,3-diène, 1-méthylidénylprop-2-ène, Z-2-méthylbut-1,3-diène, E-2-méthylbut-1,3-diène, 2-méthyl-1-méthylidénylprop-2-ène, undéc-1-ène et undéc-10-ène sont des exemples de substituant alkylène.

Le terme « alkynyle » fait référence à un substituant hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant au moins deux insaturations portées par une paire d'atomes de carbone vicinaux, ayant de 2 à 12 atomes de carbone. Les substituants éthynyle; prop-1-ynyle; prop-2-ynyle; et but-1-ynyle sont des exemples de substituant alkynyle.

Le terme « aryle » fait référence à un substituant aromatique mono- ou polycyclique ayant de 6 à 14 atomes de carbone. Les substituants phényle, napht-1-yle; napht-2-yle; 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle; et 1,2,3,4-tétrahydronapht-6-yle sont des exemples de substituant aryle.

Le terme « hétéroaryle » fait référence à un substituant hétéroaromatique mono- ou polycyclique ayant de 1 à 13 atomes de carbone et de 1 à 4 hétéroatomes. Les substituants pyrrol-1-yle; pyrrol-2-yle; pyrrol-3-yle; furyle; thienyle; imidazolyle; oxazolyle; thiazolyle; isoxazolyle; 1,2,4-triazolyle; oxadiazolyle; thiadiazolyle; tétrazolyle; pyridyle; pyrimidyle; 1,3,5-triazinyle; indolyle; benzo[b]furyle; benzo[b]thiényle; indazolyle; benzimidazolyle; azaindolyle; quinoléyle; isoquinoléyle; et carbazolyle sont des exemples de substituant hétéroaryle.

Le terme « hétéroatome » fait référence ici à un atome au moins divalent, différent du carbone. N; O; S; et Se sont des exemples d'hétéroatome.

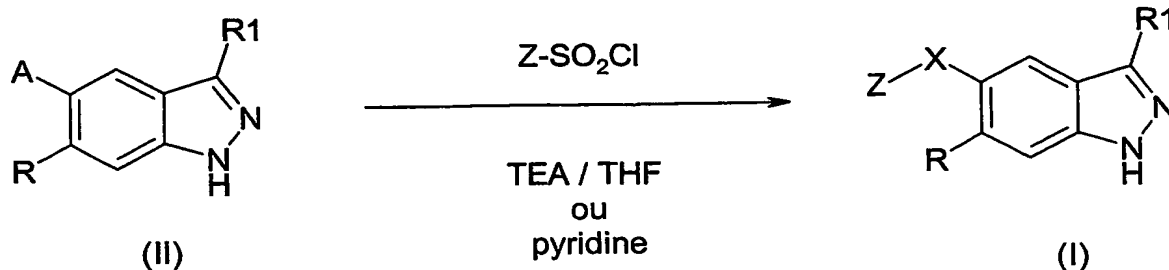
Le terme « cycloalkyle » fait référence à un substituant hydrocarboné cyclique saturé ou partiellement insaturé ayant de 3 à 12 atomes de carbone. Les substituants cyclopropyle; cyclobutyle; cyclopentyle; cyclopentényle; cyclopentadiényle; cyclohexyle; cyclohexényle; cycloheptyle; bicyclo[2.2.1]heptyle; cyclooctyle; bicyclo[2.2.2]octyle; adamantyle; et perhydronaphtyle sont des exemples de substituant cycloalkyle.

Le terme « hétérocyclyle » fait référence à un substituant hydrocarboné cyclique saturé ou partiellement insaturé ayant de 1 à 13 atomes de carbone et de 1 à 4 hétéroatomes. De préférence, le substituant hydrocarboné cyclique saturé ou partiellement insaturé sera monocyclique et comportera 4 ou 5 atomes de carbone et 1 à 3 hétéroatomes.

Le terme « substitué » fait référence à un substituant différent de H, par exemple halogène; alkyle; aryle; hétéroaryle, cycloalkyle; hétérocyclyle; alkylène; alkynyle; OH; O-alkyle; O-alkylène; O-aryle; O-hétéroaryle; NH₂; NH-alkyle; NH-aryle; NH-hétéroaryle; SH; S-alkyle; S-aryle; S(O₂)H; S(O₂)-alkyle; S(O₂)-aryle; SO₃H; SO₃-alkyle; SO₃-aryle; CHO; C(O)-alkyle; C(O)-aryle; C(O)OH; C(O)O-alkyle; C(O)O-aryle; OC(O)-alkyle; OC(O)-aryle; C(O)NH₂; C(O)NH-alkyle; C(O)NH-aryle; NHCHO; NHC(O)-alkyle; NHC(O)-aryle; NH-cycloalkyle; NH-hétérocyclyle; CN.

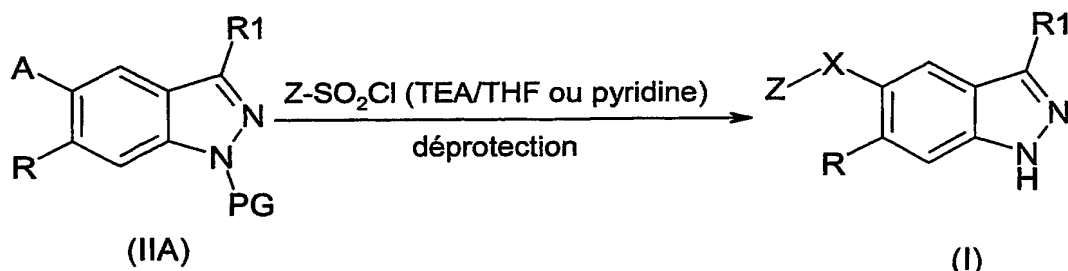
La présente invention a encore pour objet le procédé de préparation des produits de formule (I).

Les composés de formule (I) pour lesquels X est sélectionné dans le groupe constitué par S(O₂)-NH et S(O₂)-O peuvent être préparés par réaction d'un dérivé de formule (II) dans laquelle R et R1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) avec un chlorure de sulfonyle Z-S(O₂)Cl pour lequel Z a la même signification que dans la formule (I) et A représente une fonction hydroxyle (OH) ou amine (NH₂):

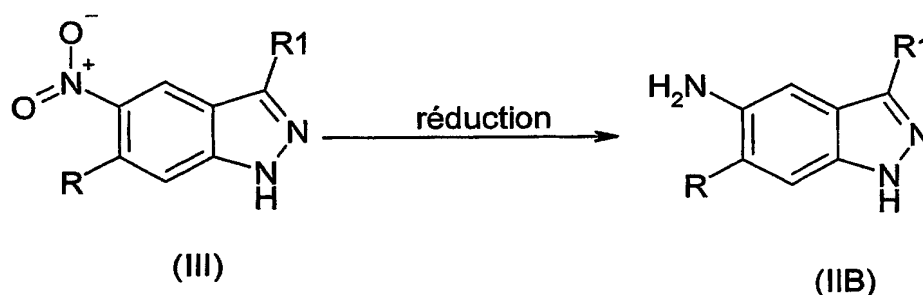


Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte (tétrahydrofurane, dichlorométhane, éther diéthylique ou diméthylformamide par exemple) en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une alkylamine (triéthylamine, cyclohexylamine par exemple) ou en présence d'une base telle que la pyridine, la soude ou un hydrure (hydrure de sodium par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu ou par application ou adaptation des méthodes décrites par L. Z. FLORES-LOPEZ et coll., Synth. Comm. 2000, 30(1), 147, J. BOSCH et coll., Synthesis, 2000, (5), 721, G THEODORIDIS et coll., Tetrahedron Lett., 1998, 39(51), 9365, T. COHEN et coll., Tetrahedron, 1997, 53(28), 9487, T. B. GRINDLEY et coll., Tetrahedron Lett., 1993, 34(33), 5231.

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'introduire des groupements protecteurs des fonctions amines afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction amine, on peut citer le carbamate de *tert*-butyle qui peut être régénéré au moyen d'iodotriméthylsilane ou en milieu acide (acide trifluoroacétique, ou acide chlorhydrique dans un solvant tel que le dioxanne par exemple), l'acétyle qui peut être régénéré en milieu acide (acide chlorhydrique par exemple), le benzoyle qui peut être régénéré en milieu acide (acide chlorhydrique par exemple), le 2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyle qui peut être régénéré en présence de fluorure de tétrabutylammonium ou en milieu acide par exemple (acide chlorhydrique par exemple). D'autres groupes protecteurs utilisables sont décrits par T. W. GREENE et coll. dans Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience.



Des composés de formule (IIB) pour lesquels A représente NH_2 et R et R1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) peuvent être commerciaux ou préparés par réduction des composés de formule (III) :

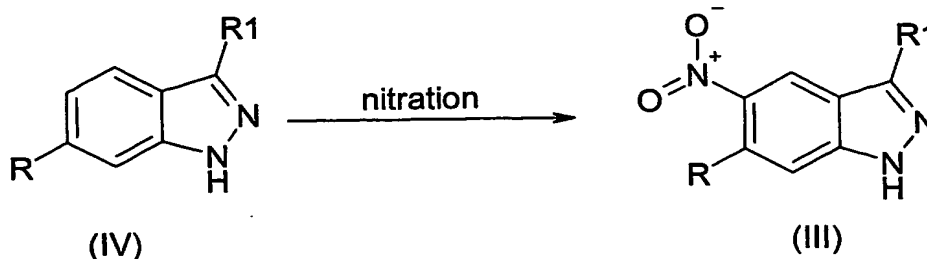


5

Cette réaction de réduction peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, telles que par exemple à l'aide de formiate d'ammonium en présence de palladium sur charbon (S. RAM et coll., Tetrahedron Lett., 1984, 25, 3415) ou à l'aide de sulfate ferreux (S. CASTELLANO et coll., J. Heterocycl., Chem., 2000, 37(6), 949) au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (méthanol par exemple), ou en présence de fer et d'acide chlorhydrique au sein d'un solvant tel qu'un mélange d'alcool et d'eau (éthanol-eau par exemple) (S.A. MAHOOD et coll., Org. Synth. Coll. Vol 2, 1943, 160), ou bien à l'aide d'hydrogène en présence de palladium sur charbon ou de nickel de Raney au sein d'un solvant inerte tel que l'acétate d'éthyle ou l'éthanol, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

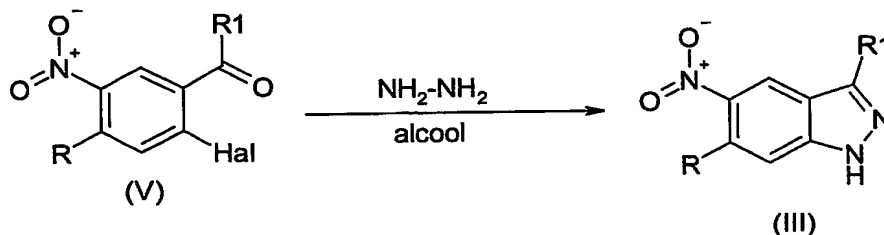
Les composés de formule (III) pour lesquels R et R1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) peuvent être commerciaux ou préparés par nitration de composés de formule (IV)

20



La réaction de nitration peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple à l'aide d'acide nitrique ou de nitrate d'un métal alcalin (potassium par exemple) en présence d'acide sulfurique (G.A. OLAH et coll., Nitration : Methods and Mechanisms, VCH :NY, 1989) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (III) pour lesquels R et R1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) peuvent également être préparés par cyclisation de composés de formule (V) en présence d'hydrazine, hydrate ou chlorhydrate ou par application ou adaptation des méthodes décrites pour la préparation des produits (IV).

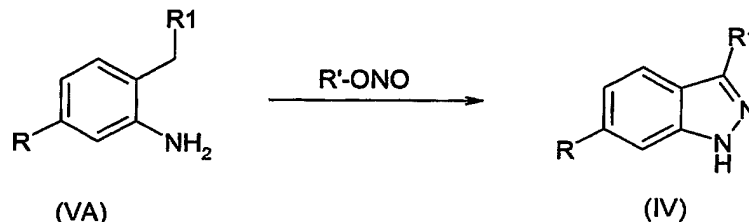


La réaction de cyclisation des composés (V) s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (méthanol, éthanol par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (IV) pour lesquels R et R1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) peuvent être commerciaux ou préparés par application ou adaptation des méthodes décrites par A. P. KRAPCHO et coll., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, 10(3), 305 et J. Heterocycl. Chem., 1997, 34(5), 1637, A. VARVARESOU et coll., J. Heterocycl. Chem., 1996, 33(3), 831, F. HALLEY et coll., Synth. Commun., 1997, 27(7), 1199, R. F. KALTENBACH et coll., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9(15), 2259.

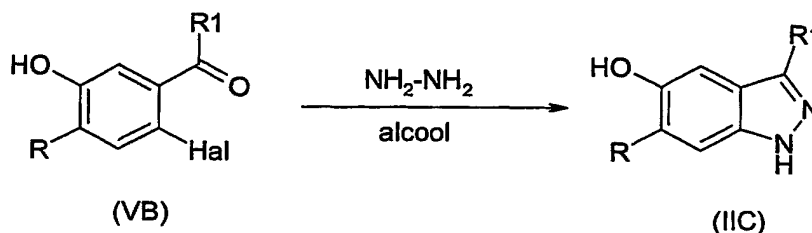
Les composés de formule (IV) pour lesquels R et R1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) peuvent également être préparés par

cyclisation des composés de formule (VA) en présence de nitrite R'ONO (nitrite de sodium, nitrite de *tert*-butyle, nitrite d'isoamyle par exemple) en présence d'acide (acide acétique par exemple) ou d'anhydride (anhydride acétique par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel (C. RUECHARDT et coll., Synthesis, 1972, 375, Ann. Chem., 1980, 6, 908).



Les composés de formule (V) pour lesquels R et R1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) peuvent être commerciaux ou préparés par application ou adaptation des méthodes décrites par E. KUMAZAWA et coll., Chem. Pharm. Bull., 1997, 45(9), 1470, F. D. BELLAMY et coll., J. Med. Chem., 1991, 34(5), 1545, J. DEUTSCH et coll., Synth. Commun., 1991, 21(4), 505, A. VARVARESOU et coll., J. Heterocycl. Chem., 1996, 33(3), 831, dans le brevet WO9322287 et par D.M. McKINNON et coll., J. Heterocycl. Chem., 1991, 28(2), 347.

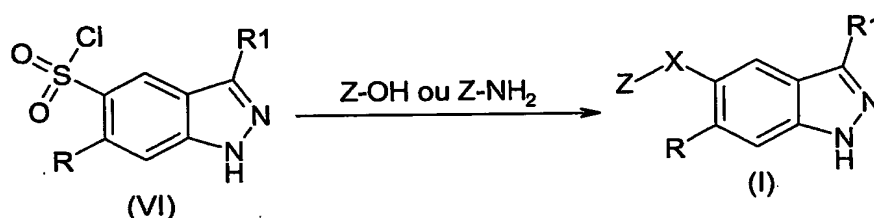
Des composés de formule (IIC) pour lesquels A = OH et R et R1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) peuvent être préparés comme les composés (III) par cyclisation des composés (VB) ou par application ou adaptation des méthodes décrites par H. RAPOPORT et coll., J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 2718 et D. THANG et coll., C. R. Acad. Sci., Ser. C, 1971, 272, 1571.



Les composés de formule (VB) peuvent être préparés par application ou adaptation des méthodes décrites par B. BENNETAU et coll., Tetrahedron, 1994, 50, 1179, J.J. PARLOW et coll., J. Org. Chem., 1997, 62, 5908, S.A.

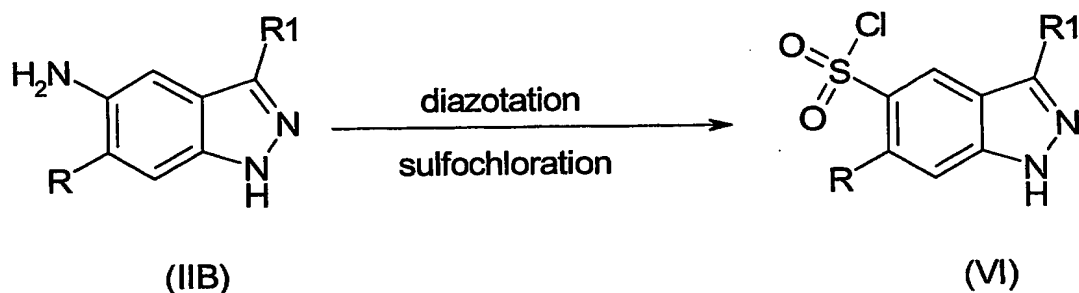
HERMITAGE et coll., Tetrahedron, 2001, 57, 7765, T. KAMETANI et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1978(5), 460 et R.E. BOLTON et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1988(8), 2491.

- 5 Les composés de formule (I) pour lesquels X est sélectionné dans le groupe constitué par NH-S(O₂) et O-S(O₂) peuvent être préparés par réaction d'un dérivé de formule (VI) dans laquelle R et R₁ ont les mêmes significations que dans la formule (I) avec une amine Z-NH₂ ou un alcool Z-OH pour lesquels Z a la même signification que dans la formule (I) :



- 10 Cette réaction s'effectue dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la préparation des composés de formule (I) à partir des composés de formule (II).

Les composés de formule (VI) peuvent être préparés par diazotation suivie d'une réaction de sulfochloration des dérivés de formule (IIB) :



15

- Ces réactions s'effectuent selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier. La réaction de diazotation s'effectue par exemple à l'aide de nitrite de sodium en présence d'acide (acide chlorhydrique et acide acétique par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. La réaction de sulfochloration s'effectue par exemple à
- 20

l'aide de dioxyde de soufre en présence de sel de cuivre (comme CuCl ou CuCl₂). Ces composés peuvent être également préparés par application ou adaptation des méthodes décrites par A. E. WEBER et coll., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9(9), 1251, E. F. ELSLAGER et coll., J. Med. Chem., 1984, 27(12), 1740, R. V. HOFFMAN et coll., Org. Synth., 1981, 60, 121.

Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement O(R2) peuvent également être préparés par réaction d'un agent d'alkylation R2-Hal avec des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement OH. Cette réaction s'effectue généralement en présence d'une base (hydrure de sodium, carbonate de potassium par exemple) dans un solvant inerte (éther diéthylique, diméthylformamide, tétrahydrofurane par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel ou par application ou adaptation des méthodes décrites par V.J. FLORES et coll., Liebigs Ann., 1996, 5, 683 et M. YAMAGUCHI et coll., Chem. Pharm. Bull., 1995, 43(2), 332.

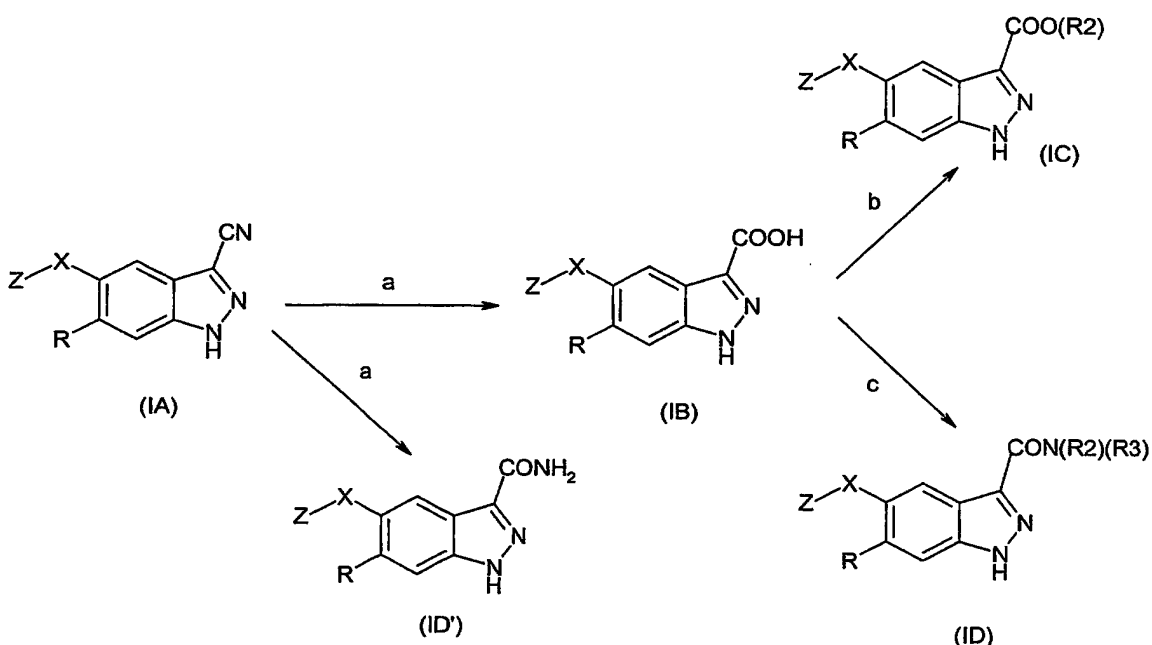
Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement OC(O)(R2) peuvent également être préparés par acylation des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement OH. Ces composés peuvent être obtenus par réaction d'un chlorure d'acide (R2)C(O)Cl en présence d'une base comme la pyridine, la triéthylamine par exemple (J. K. GAWRONSKI et coll., J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 6726, J. B. LAMBERT et coll. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 7838, C. J. BLANKEY et coll., Org. Synth. Coll. Vol. 5, 1973, 258.), par réaction d'un anhydride ((R2)C(O))₂O en présence d'un acide (l'acide *para*-toluènesulfonique par exemple, A. C. COPE et coll., Org. Syn. Coll. Vol. 4, 1963, 304) ou en présence d'une base (la pyridine par exemple, J. B. LAMBERT et coll. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 7838) ou par réaction avec un acide carboxylique (R2)C(O)OH selon les méthodes bien connues d'estérification (E. HASLAM et coll., Tetrahedron, 1980, 36, 2409).

Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement OC(O)N(R2)(R3) peuvent également être préparés par acylation des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement OH.

- Ces composés peuvent être obtenus par réaction avec un chlorure de carbamoyle $(R_2)(R_3)NC(O)Cl$ en présence d'une base comme la pyridine (A. BORIONI, Heterocycl. Chem., 2000, 37 (4), 799) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu. Les composés de formule
- 5 (I) pour lesquels X a la même signification que dans la formule (I) et R1 représente un groupement $OC(O)N(R_2)(R_3)$ dans lequel R3 représente un atome d'hydrogène peuvent également être préparés par réaction d'un isocyanate $(R_2)-N=C=O$ en présence d'une base comme la triéthylamine ou la pyridine (R. C. REYNOLDS, J. Med. Chem., 200, 43(8), 1484)
- 10 Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement $OS(O_2)(R_2)$ peuvent également être préparés par sulfonation des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement OH. Ces composés peuvent être obtenus par réaction d'un dérivé $(R_2)S(O_2)Cl$ comme
- 15 décrit pour la préparation des composés de formule (I) à partir des composés de formule (IIC).
- Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement $C(O)(R_2)$ peuvent également être préparés à partir des composés de formule
- 20 (I) pour lesquels R1 représente un groupement CN ou bien $(C=O)N(OMe)Me$ par addition d'un organométallique (un réactif de Grignard R_2MgX par exemple, M. B. SMITH et J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5th edition, 1217; A. ALBEROLA et coll., Tetrahedron 1999, 55, 13211, ou un alkyllithien M. KRATZEL et coll. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1,
- 25 1997, 7, 1009; J. SINGH et coll., J. Prakt. Chem. 2000, 342(4), 340.) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu.
- Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement $C(=N(R_3))(R_2)$ peuvent également être préparés à partir des composés de
- 30 formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement $C(O)(R_2)$ par addition d'amines $(R_3)NH_2$ (M. B. SMITH et J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5th edition, 1185) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu.
- Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes
- 35 significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement $C(=N(OR_3))(R_2)$ peuvent également être préparés à partir des composés de

formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement C(O)(R2) par addition d'hydroxylamines NH₂O(R3) (M. B. SMITH et J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5th edition, 1194) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu.

- 5 Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 est sélectionné dans le groupe constitué par C(O)O(R2) et C(O)N(R2)(R3) peuvent être préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement CN selon le schéma suivant :



10

L'hydrolyse de la fonction nitrile (étape a) peut s'effectuer en milieu acide ou basique par les méthodes connues de l'homme de métier. Par exemple, cette réaction peut s'effectuer en présence de soude aqueuse à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu (P.L.

15

COMPAGNON et coll., Ann. Chem. (Paris), 1970, 14(5), 11 et 23).

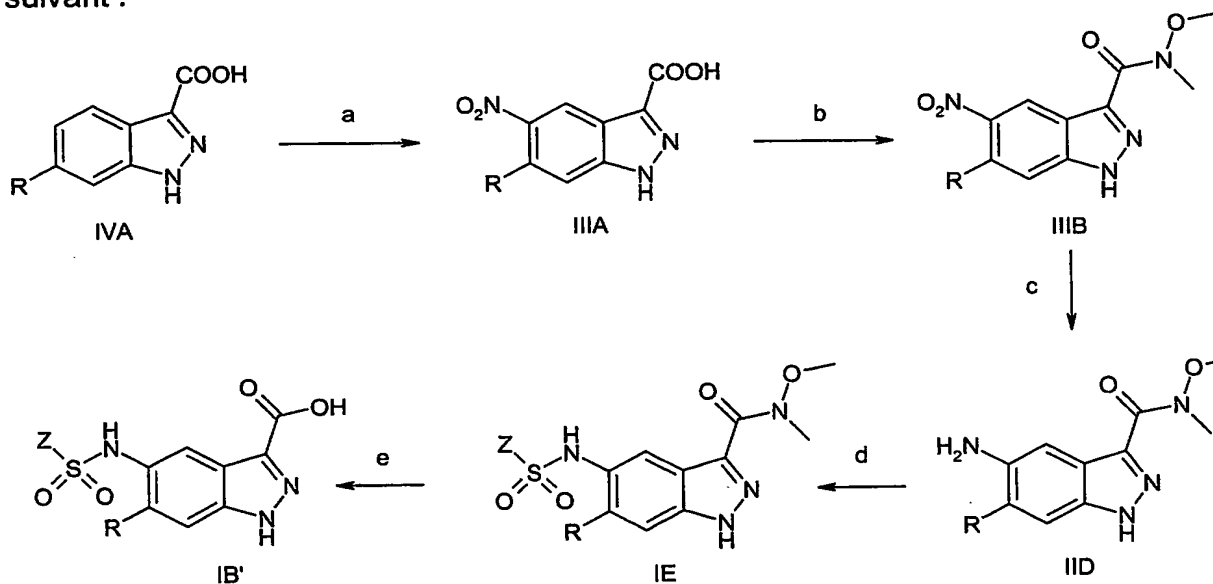
La réaction d'estérification (étape b) peut s'effectuer par les méthodes connues de l'homme de métier, comme par exemple en présence d'un acide et par réaction avec un alcool (R₂)OH (E. HASLAM et coll., Tetrahedron, 1980, 36, 2409).

20

Les dérivés de formule (ID) peuvent être obtenus par réaction (étape c) d'une amine (R₂)(R₃)NH en présence d'un agent d'activation (hexafluorophosphate de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium (HATU), ou

hydrate de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT)/ chlorhydrate de 1-éthyl-3-[3-(diméthylamino)propyl]-carbodiimide (EDCI) par exemple), en présence d'une base (diisopropyléthylamine ou triéthylamine par exemple) au sein d'un solvant inerte (diméthylformamide ou mélange diméthylformamide/ dichlorométhane ou diméthylformamide/ 1-méthyl-2-pyrrolidinone par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu, ou selon les méthodes bien connues de couplage de la chimie peptidique (M. BODANSZKY et coll., *Principles of Peptide Synthesis*, Spinger-Verlag, New York, NY, 1984, 9-58) ou de la formation d'un amide.

- 10 Alternativement, les dérivés de formule (IB) pour lesquels X représente SO_2NH peuvent être préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement $(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{OMe})\text{Me}$ selon le schéma suivant :



15

La nitration (étape a) peut s'effectuer tel que décrit précédemment. La synthèse de l'intermédiaire amide IIIB (étape b) peut s'effectuer à l'aide de N,O-diméthyl-hydroxylamine, en présence d'un agent d'activation (hydrate de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT)/ chlorhydrate de 1-éthyl-3-[3-(diméthylamino)propyl]-carbodiimide (EDCI) par exemple), en présence d'une base (triéthylamine par exemple) au sein d'un solvant inerte (dichlorométhane par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu, ou selon les méthodes bien connues de couplage de la

20

chimie peptidique (M. BODANSZKY et coll., Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, New York, NY, 1984, 9-58) ou de la formation d'un amide. L'étape de réduction (étape c) et l'étape d peuvent s'effectuer tel que décrit précédemment. L'hydrolyse de la fonction amide (étape e) peut s'effectuer en milieu acide ou basique par les méthodes connues de l'homme de métier. Par exemple, cette réaction peut s'effectuer en présence de soude aqueuse à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu.

Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement N(R2)(R3) peuvent également être préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement NH₂. Ces composés peuvent être obtenus par réaction d'alkylation à partir d'un dérivé (R2)(R3)-Hal en présence d'une base à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu par application ou adaptation des méthodes décrites par H. KAWAKUBO et coll., Chem. Pharm. Bull., 1987, 35(6), 2292.

Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente le groupement N(R2)(R3) dans lequel R2 représente un atome d'hydrogène et R3 représente un radical alkyle disubstitué peuvent également être préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement NH₂. Ces composés peuvent être obtenus par réaction d'un aldéhyde ou d'une cétone en présence d'un agent réducteur (M. B. SMITH et J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5th edition, 1185) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu.

Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement N=C(R2)(R3) peuvent également être préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement NH₂. Ces composés peuvent être obtenus par réaction d'un dérivé (R2)(R3)C(O) (M. B. SMITH et J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5th edition, 1185) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu.

Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement

N(R2)C(O)(R3) dans lequel R2 représente un atome d'hydrogène peuvent également être préparés par acylation à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement NH₂,

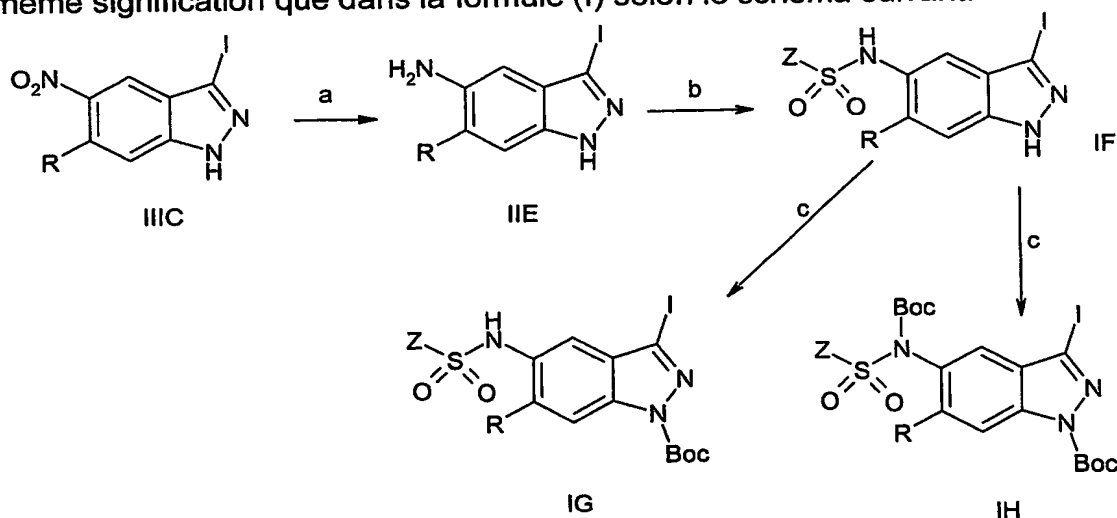
- 5 à l'aide d'un chlorure d'acide (R3)C(O)Cl en présence d'une base comme la pyridine, la triéthylamine, la diisopropyléthylamine au sein d'un solvant inerte (diméthylformamide, tétrahydrofurane par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu (G. DAIDONE et coll, Heterocycles, 1996, 43(11), 2385).
- 10 à l'aide d'un anhydride ((R3)CO)₂O au sein d'un solvant inerte (diméthylformamide, tétrahydrofurane, dichlorométhane par exemple) ou dans l'anhydride lui-même à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu (F. ALBERICIO, Synth. Commun., 2001, 31(2), 225, G. PROCTER, Tetrahedron, 1995, 51(47), 12837).
- 15 à l'aide d'un acide (R3)C(O)OH en présence d'un agent d'activation (hydrate de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT)/ chlorhydrate de 1-éthyl-3-[3-(diméthylamino)propyl]-carbodiimide (EDCI), ou hexafluorophosphate de O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraméthyluronium (HBTU) par exemple), en présence d'une base (diisopropyléthylamine ou triéthylamine par exemple) au sein d'un solvant inerte (diméthylformamide par exemple) à
- 20 une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu, ou selon les méthodes bien connues de couplage de la chimie peptidique (M. BODANSZKY et coll., Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verleg, New York, NY, 1984, 9-58) ou de la formation d'un amide.

- 25 Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement N(R2)C(O)O(R3) dans lequel R2 représente un atome d'hydrogène peuvent également être préparés par acylation des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement NH₂. Ces composés peuvent être obtenus par réaction d'un chloroformiate (R3)(O)C(O)Cl en présence d'une
- 30 base à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu par application ou adaptation des méthodes décrites par B. BARAGATTI et coll., Eur. J. Med. Chem. 2000, 35 (10), 949 ou par réaction d'un dicarbonate ((R3(O)C(O))₂O par application ou adaptation des méthodes décrites par T. ERKER et coll., Heterocycles 2001, 55 (2), 255-264.

- Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement $N(R_4)C(O)N(R_2)(R_3)$ dans lequel R4 et R2 représentent un atome d'hydrogène peuvent également être préparés à partir des composés de
- 5 formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement NH_2 . Ces composés peuvent être obtenus par réaction d'un isocyanate $(R_3)-N=C=O$ à une température comprise entre $0^\circ C$ et la température d'ébullition du milieu par application ou adaptation des méthodes décrites dans les références citées par D. P. N. SATCHELL et coll., Chem. Soc. Rev., 1975, 4, 231.
- 10 Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement $N(R_4)C(S)N(R_2)(R_3)$ dans lequel R2 et R4 représentent un atome d'hydrogène peuvent également être préparés à partir des composés de
- 15 formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement NH_2 . Ces composés peuvent être obtenus par réaction d'un isothiocyanate $(R_3)-N=C=S$ par application ou adaptation des méthodes décrites par M. PALKO et coll., J. Heterocycl. Chem. 2000, 37 (4), 779.
- Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement
- 20 $N(R_2)S(O_2)(R_3)$ dans lequel R2 représente un atome d'hydrogène peuvent également être préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement NH_2 . Ces composés peuvent être obtenus par réaction d'un dérivé $(R_3)S(O_2)Cl$ comme décrit pour la préparation des composés de formule (I) à partir des composés de formule (II).
- 25 Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 est sélectionné dans le groupe constitué par $S(O)(R_2)$ et $S(O_2)(R_2)$ peuvent également être préparés par oxydation des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement $S(R_2)$ à une température comprise entre $0^\circ C$ et la température
- 30 d'ébullition du milieu par application ou adaptation des méthodes décrites par (M. B. SMITH et J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5th edition, 1541).
- Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement
- 35 $S(O_2)N(R_2)(R_3)$ peuvent également être préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente le groupement NH_2 comme décrit

pour la préparation des composés (I) pour lesquels X représente un groupement NH-S(O₂) à partir des composés (IIB).

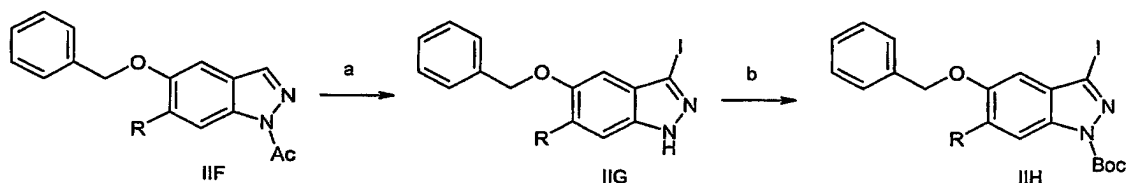
Les composés pour lesquels R₁ représente les groupements alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, CN, O(R₂), N(R₂)(R₃), N(R₂)S(O₂)(R₃), N(R₂)C(O)(R₃), N(R₂)C(O)O(R₃), S(R₂), C(O)(R₂), C(O)O(R₂), C(O)N(R₂)(R₃) peuvent être également obtenus par des réactions mettant en jeu la chimie du palladium : SUZUKI (A. SUZUKI, Pure Appl. Chem., 1991, 63, 419), STILLE (J. STILLE, Angew. Chem. Int. Ed., 1986, 25, 508), HECK (R. F. HECK, Org. React., 1982, 27, 345), SONOGASHIRA (K. SONOGASHIRA, Synthesis, 1977, 777), BUCHWALD (S. L. BUCHWALD, Acc. Chem. Res., 1998, 31, 805; S. L. BUCHWALD, J. Org. Chem., 2001, 66, 2560) ou par des réactions mettant en jeu la chimie du cuivre (BUCHWALD, Organic Letters, 2002, 4(4), 581) à partir des dérivés halogénés, triflates et mésylates correspondants. Les dérivés (IG) et (IH) pour lesquels X représente SO₂NH, R₁ représente un groupement iodo et pour lesquels R et Z ont la même signification que dans la formule (I), par exemple, peuvent être obtenus à partir des composés de formule (IIIC) pour lesquels R₁ représente un groupement iodo et R a la même signification que dans la formule (I) selon le schéma suivant:



L'étape de réduction du groupe nitro (étape a) et l'étape b peuvent s'effectuer tel que décrit précédemment. Les étapes de protection (étapes c et d) peuvent s'effectuer à l'aide de di-*tert*-butyldicarbonate en présence d'une base telle que la triéthylamine au sein d'un solvant inerte (dichlorométhane par exemple) à une température comprise entre -10°C et la température

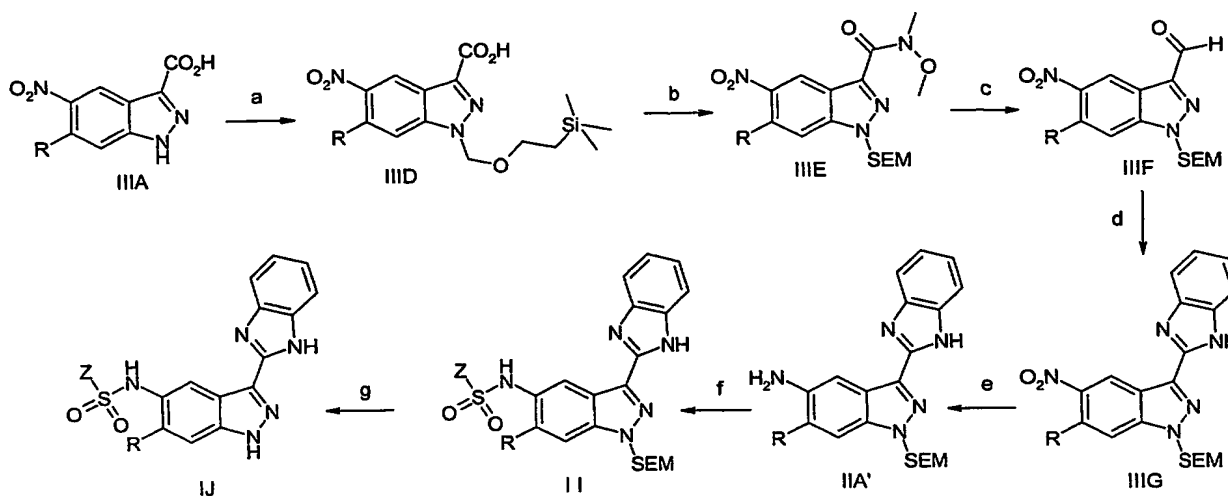
d'ébullition du milieu ou ou selon les méthodes bien connues de protection de la fonction amine (T. W. GREENE et coll. dans *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience). Le dérivé de formule (IIIC) pour lequel R représente un atome d'hydrogène est décrit par S. RAULT (S. RAULT et coll. *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 2695). Les dérivés de formule (IIIC) pour lesquels R a la même signification que dans la formule (I) et R représente un atome autre que l'hydrogène peuvent être préparés à partir des dérivés de formule (III) correspondants pour lesquels R1 représente un atome d'hydrogène, par application ou adaptation de la méthode décrite par S. RAULT (S. RAULT et coll. *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 2695).

Les dérivés de formule (IIH) pour lesquels R1 représente un groupement iodo et pour lesquels R a la même signification que dans la formule (I), par exemple, peuvent être obtenus à partir des composés de formule (IIF) pour lesquels R a la même signification que dans la formule (I) selon le schéma suivant:



L'étape de iodation (étape a) peut s'effectuer à l'aide d'iode en présence d'une base telle que la potasse au sein d'un solvant inerte (diméthylformamide par exemple) à une température comprise entre 25°C et la température d'ébullition du milieu par application ou adaptation de la méthode décrite par S. RAULT (S. RAULT et coll. *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 2695). L'étape de protection b peut s'effectuer tel que décrit précédemment. Les dérivés de formule (IIF) pour lesquels R a la même signification que dans la formule (I) peuvent être préparés tel que décrit précédemment.

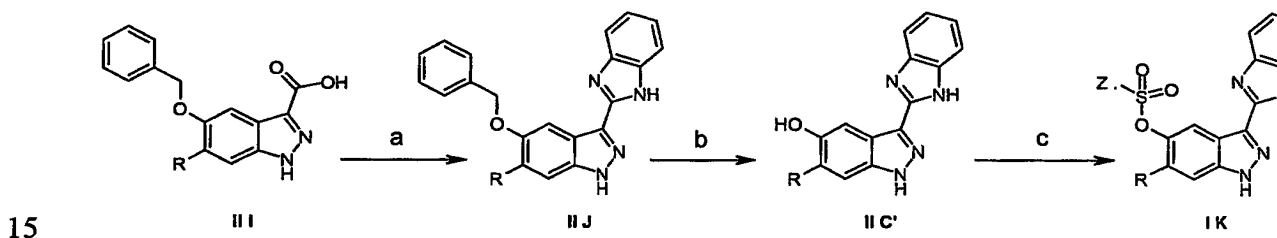
Les composés de formule (I) pour lesquels X représente SO₂NH, R1 représente un groupement 1H-benzimidazol-2-yle et R a la même signification que dans la formule (I) peuvent être préparés à partir des composés de formule (IIIA) correspondants selon le schéma suivant:



- La protection (étape a) peut s'effectuer à l'aide de chlorure de 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium au sein d'un solvant inerte (diméthylformamide par exemple) à une température comprise entre -10°C et la température d'ébullition du milieu ou
- 5 ou selon les méthodes bien connues de protection de la fonction amine (T. W. GREENE et coll. dans *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience). La synthèse de l'intermédiaire amide IIIE (étape b) peut s'effectuer à l'aide de N,O-diméthyl-hydroxylamine, en présence d'un agent d'activation (hydrate de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT)/chlorhydrate de 1-éthyl-3-[3-(diméthylamino)propyl]-carbodiimide (EDCI) par exemple), en présence d'une base (triéthylamine par exemple) au sein d'un solvant inerte (dichlorométhane par exemple) à une température comprise
- 10 entre 0°C et la température d'ébullition du milieu, ou selon les méthodes bien connues de couplage de la chimie peptidique (M. BODANSZKY et coll., *Principles of Peptide Synthesis*, Spinger-Verlag, New York, NY, 1984, 9-58) ou de la formation d'un amide. L'étape de réduction de la fonction amide (étape c) peut s'effectuer à l'aide d'hydrure de diisobutylaluminium au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple) à une température comprise entre -10°C et la température d'ébullition du milieu ou
- 15 selon les méthodes bien connues de réduction de cette fonction (J. SINGH et coll., *J. Prakt. Chem.*, 2000, 342(4), 340). L'étape d peut s'effectuer à l'aide de 1,2-diamino-benzène, en présence de soufre (0) au sein d'un solvant inerte (diméthylformamide par exemple) à une température comprise entre
- 20 0°C et la température d'ébullition du milieu ou selon les méthodes bien

connues de synthèse des benzimidazoles (P.N. PRESTON, Chem. Rev., 1974, 74, 279; P.N. PRESTON et coll., Chem. Rev., 1972, 72, 627; J.B. WRIGHT, Chem. Rev., 1951, 48, 397. L'étape de réduction du groupe nitro (étape e) et l'étape f peuvent s'effectuer tel que décrit précédemment. L'étape de déprotection (étape g) peut s'effectuer en milieu acide (acide chlorhydrique par exemple) au sein d'un alcool (éthanol par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu ou selon les méthodes bien connues de déprotection de la fonction amine (T. W. GREENE et coll. dans Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience).

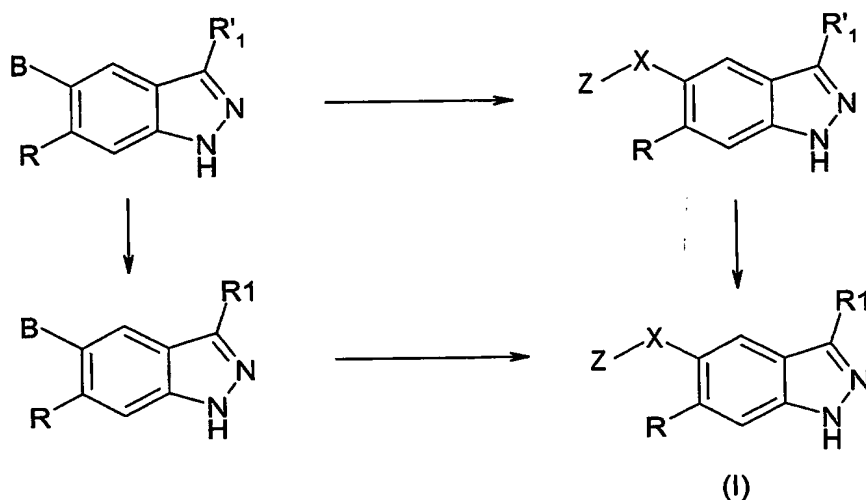
Les composés de formule (IK) pour lesquels X représente SO₂O, R1 représente un groupement 1H-benzimidazol-2-yle, et Z et R ont la même signification que dans la formule (I), peuvent être préparés à partir de composés de formule (II I) correspondants selon le schéma suivant:



Le composé (II I) dans lequel R = H peut être préparé selon la méthode décrite dans EP-A-708105, pp.13-15. De manière analogue, des dérivés de formule (II I) pour lesquels R a la même signification que dans la formule (I) peuvent être préparés à partir de précurseurs appropriés. L'étape a peut s'effectuer à l'aide de 1,2-diaminobenzène en présence d'un agent d'activation (N,N'-diisopropylcarbodiimide par exemple), au sein d'un solvant inerte (diméthylformamide par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu, ou selon les méthodes bien connues de couplage de la chimie peptidique (M. BODANSZKY et coll., Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, New York, NY, 1984, 9-58) ou de la formation d'un amide. L'étape de déprotection b peut s'effectuer par exemple au moyen d'hydrogène ou d'un donneur d'hydrogène tel que le cyclohexène, en présence d'un catalyseur (palladium sur charbon par exemple), au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (méthanol par exemple) à une température comprise entre 25°C et la température d'ébullition du milieu, ou selon les méthodes bien connues de déprotection de la fonction

alcool (T. W. GREENE et coll. dans *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience La dernière étape (étape c) peut s'effectuer tel que décrit précédemment.

- Il est entendu pour l'homme du métier que, d'une manière générale et pour des facilités de synthèse, on pourra d'abord introduire le groupement R1 puis l'enchaînement de substituants Z-X sur l'indazole, ou inversement, on pourra d'abord introduire l'enchaînement de substituants Z-X puis le groupement R1 sur l'indazole selon le schéma suivant avec B et R'1 comme précurseurs appropriés de l'enchaînement de substituants Z-X et du groupement R1 respectivement :



- Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en œuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupements protecteurs des fonctions amine, carboxyle et alcool afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction amine, on peut citer le carbamate de *tert*-butyle qui peut être régénéré au moyen d'iodotriméthylsilane ou en milieu acide (acide trifluoroacétique, ou acide chlorhydrique dans un solvant tel que le dioxanne par exemple), le carbamate de benzyle qui peut être régénéré en présence d'hydrogène ou en présence d'un mélange d'un thiol (benzèthiol par exemple) et d'un acide de Lewis (éthérate de trifluorure de bore par exemple), l'acétyl qui peut être régénéré en milieu acide (acide chlorhydrique par exemple), le benzoyle qui peut être régénéré en milieu acide (acide chlorhydrique par exemple), le 2-

triméthylsilanyl-éthoxyméthyle qui peut être régénéré en présence de fluorure de tétrabutylammonium ou en milieu acide par exemple (acide chlorhydrique par exemple). Comme groupes protecteurs de la fonction carboxyle, on peut citer les esters (méthoxyméthylester, benzylester, méthylester par exemple) 5 qui peuvent être régénérés par les méthodes décrites par T. W. GREENE et coll. dans Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience. Comme groupes protecteurs de la fonction alcool, on peut citer les esters (benzoylester par exemple) qui peuvent être régénérés en milieu acide ou par hydrogénation catalytique, ou bien les éthers tels que le 10 méthyléther, par exemple, qui peut être régénéré en présence de tribromure de bore. D'autres groupes protecteurs utilisables sont décrits par T. W. GREENE et coll. dans Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience.

Les composés de formule (I) sont isolés et peuvent être purifiés par les 15 méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

Les énantiomères, diastéréoisomères des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) comportant un reste basique peuvent être 20 éventuellement transformés en sels d'addition avec un sel minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré.

Les composés de formule (I) comportant un reste acide peuvent être 25 éventuellement transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec des bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (alcaline ou alcalinoterreuse par exemple), de l'ammoniac, d'une amine ou d'un sel d'amine sur un composé de formule (I), dans un solvant. Le sel formé est séparé par les méthodes habituelles.

30 Ces sels font également partie de l'invention.

Lorsqu'un produit selon l'invention présente au moins une fonction basique libre, des sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par réaction entre ledit produit et un acide minéral ou organique. Des sels pharmaceutiquement acceptables incluent les chlorures, nitrates, sulfates, 35 hydrogénosulfates, pyrosulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, phosphates, monohydrogénophosphates, dihydrogénophosphates, métaphosphates,

pyrophosphates, acétates, propionates, acrylates, 4-hydroxybutyrates, caprylates, caproates, décanoates, oxalates, malonates, succinates, glutarates, adipates, pimélates, maléates, fumarates, citrates, tartrates, lactates, phénylacétates, mandélates, sébacates, subérates, benzoates, phtalates, méthanesulfonates, propanesulfonates, xylènesulfonates, salicylates, cinnamates, glutamates, aspartates, glucuronates, galacturonates.

Lorsqu'un produit selon l'invention présente au moins une fonction acide libre, des sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par réaction entre ledit produit et une base minérale ou organique. Des bases pharmaceutiquement acceptables incluent des hydroxydes de cations de métaux alcalins ou alcalino-terreux tels que Li, Na, K, Mg, Ca, des composés aminés basiques tels qu'ammoniac, arginine, histidine, pipéridine, morpholine, pipérazine, triéthylamine.

L'invention est également décrite par les exemples suivants, donnés à titre d'illustration de l'invention.

Exemple1 : N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide

Le N-(3-chloro-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,22 g de 5-amino-3-chloro-1H-indazole, de 15 ml de tétrahydrofuranne et de 0,37 ml de triéthylamine refroidie à 0°C, est ajoutée goutte à goutte une solution de 0,36 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle et de 3,6 ml de tétrahydrofuranne. Après 30 minutes de réaction à une température voisine de 0°C et 18 heures à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est additionné de 30 ml d'eau distillée. Le milieu est extrait par 30 ml et 15 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans 45 ml d'isopropanol. On obtient ainsi, après séchage sous pression réduite à 60°C, 0,05 g de N-(3-chloro-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de solide blanc fondant au-dessus de 260°C (Analyse C14 H12 Cl N3 O4 S2 % calculé C :

43,58, H : 3,13, Cl : 9,19, N : 10,89, O : 16,59, S : 16,62; % trouvé C : 43,72, H : 2,88, Cl : 7,94, N : 10,63, S : 16,80).

Le 5-amino-3-chloro-1H-indazole peut être préparé comme décrit par G. BOYER et coll. dans J. Chem. Res., Synop., (11), 350 (1990).

5 **Exemple 2 : N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzène-sulfonamide**

Le N-(3-chloro-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,75 g de 5-amino-3-chloro-1H-indazole et de 14 ml de pyridine refroidie à 0°C, est ajoutée goutte à goutte une solution de 1,1 g de chlorure de 3,4-dichlorobenzènesulfonyle. Après 10 minutes de réaction à une température voisine de 0°C et 2 heures 30 minutes à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est additionné de 50 ml d'eau distillée. Le milieu est extrait par 50 ml et 25 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. L'huile jaune ainsi obtenue est purifiée à nouveau par chromatographie sur colonne de silice avec le dichlorométhane comme éluant. On obtient ainsi 0,08 g de N-(3-chloro-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide sous forme d'une huile épaisse blanche (Analyse C13 H8 Cl3 N3 O2 S % calculé C : 41,46, H : 2,14, Cl : 28,24, N : 11,16, O : 8,50; S : 8,51 % trouvé C : 41,43, H : 2,58, N : 10,81, S : 7,84).

Exemple 3 : N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide

Le N-(3-chloro-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 0,18 g de 5-amino-3-chloro-1H-indazole, de 20 ml de tétrahydrofuranne, de 0,25 ml de triéthylamine et de 0,23 g de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,13 g de N-(3-chloro-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide sous forme d'une meringue jaune se décomposant vers 80°C (Analyse C13 H9 Cl F N3 O2 S % calculé C : 47,93, H : 2,78, Cl : 10,88, F : 5,83, N : 12,90, O : 9,82, S : 9,84 % trouvé C : 48,11, H : 2,64, F : 5,14, N : 13,14, S : 8,22).

Exemple 4 : N-(3-Cyano-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide

Le N-(3-cyano-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,6 g de 5-amino-3-cyano-1H-indazole, de 12 ml de pyridine et de 0,73 g de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 1 g de N-(3-cyano-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide sous forme de solide jaune fondant à 227°C (Analyse C₁₄ H₉ F N₄ O₂ S % calculé C : 53,16, H : 2,87, F : 6,01, N : 17,71, O : 10,12, S : 10,14 % trouvé C : 52,86, H : 2,63, F : 5,67, N : 16,04).

Le 5-amino-3-cyano-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une suspension de 3,1 g de 3-cyano-5-nitro-1H-indazole et de 145 ml d'éthanol, est ajoutée par portions une suspension de 33 g de sulfate ferreux et de 52 ml d'eau distillée. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à une température voisine de 20°C pendant 30 minutes, puis 39 ml d'ammoniaque à 32% sont ajoutés goutte à goutte en 10 minutes. La suspension noire ainsi obtenue est portée au reflux pendant deux heures, puis ramenée à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est additionné de 300 ml d'eau distillée et extrait par 300 ml et 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est filtrée sur clarcel, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée par évaporation sous pression réduite. Le solide marron ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes). On obtient ainsi après séchage sous pression réduite 1,1 g de 5-amino-3-cyano-1H-indazole sous forme de solide marron fondant à 211°C.

Le 3-cyano-5-nitro-1H-indazole peut être obtenu comme décrit par N. V. SAVITSKAYA et coll. dans J. Gen. Chem. USSR, (31), 3037 (1961).

Exemple 5 : N-(3-Cyano-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide

Le N-(3-cyano-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,55 g de 3-cyano-5-amino-1H-indazole, de 10 ml de pyridine et de 0,88 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,15 g de N-(3-cyano-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de poudre jaune fondant à 272°C (Analyse C₁₅ H₁₂ N₄ O₄ S₂, 0,85 H₂O, % calculé C :

47,87, H : 3,21, N : 14,88, S : 17,04, % trouvé C : 47,88, H : 3,01, N : 14,75, S : 17,45).

Exemple 6 : 3-Fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide

Le 3-fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être
5 obtenu de la manière suivante : une solution de 0,4 g de N-(N-*tert*-
butoxycarbonyl-3-phényl-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide, de
3,5 ml de chloroforme et de 0,127 ml de iodotriméthylsilane est maintenue
sous agitation pendant 18 heures à une température voisine de 20°C. Le
milieu réactionnel est additionné de 10 ml d'ammoniaque à 5% et extrait par
10 40 ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de
magnésium, filtrée et concentrée par évaporation sous pression réduite. Le
résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec
un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes). Le solide gris
ainsi obtenu est recristallisé dans 25 ml de dichlorométhane en présence de
15 noir 3 S. On obtient ainsi 0,1 g de 3-fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-
benzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 200°C (Analyse
C19 H14 F N3 O2 S % calculé C : 62,11, H : 3,84, F : 5,17, N : 11,44 ; %
trouvé C : 62,09, H : 3,69, F : 4,88, N : 11,44).

R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, □ en ppm) : 7,15 (dd, J = 9 et 1,5 Hz :
20 1H) ; de 7,40 à 7,70 (mt : 8H) ; 7,61 (s large : 1H) ; 7,78 (d large, J = 7,5 Hz :
2H) ; 10,21 (mf : 1H) ; 13,27 (s large : 1H).

Le N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-phényl-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzène-
sulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 0,4 g
de 5-amino-N-*tert*-butoxycarbonyl-3-phényl-1H-indazole, de 15 ml de
25 tétrahydrofuranne, de 0,36 ml de triéthylamine et de 0,27 g de chlorure de
3-fluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,45 g de N-(N-*tert*-
butoxycarbonyl-3-phényl-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide sous
forme d'un solide ocre fondant à 100°C.

Le 5-amino-N-*tert*-butoxycarbonyl-3-phényl-1H-indazole peut être obtenu de
30 la manière suivante : à une solution de 0,8 g de N-*tert*-butoxycarbonyl-5-nitro-
3-phényl-1H-indazole et de 14 ml de méthanol, on ajoute 0,12 g de palladium
sur charbon à 10% et 0,68 g de formiate d'ammonium. La suspension est
maintenue sous agitation pendant 18 heures à une température voisine de

20°C. Le milieu réactionnel est additionné de 50 ml d'eau distillée et extrait par 50 ml et 25 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur
5 colonne de silice avec le dichlorométhane comme éluant. On obtient ainsi 0,6 g de 5-amino-N-*tert*-butoxycarbonyl-3-phényl-1H-indazole sous forme d'un solide blanc-cassé fondant à 191°C.

Le N-*tert*-butoxycarbonyl-5-nitro-3-phényl-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 5 g de 5-nitro-3-phényl-1H-indazole, de
10 100 ml de dichlorométhane, de 5,9 ml de triéthylamine et de 0,6 g de 4-diméthylaminopyridine, refroidie à une température voisine de 0°C, sont ajoutés goutte à goutte 6,8 g de di-*tert*-butyldicarbonate en solution dans 70 ml de dichlorométhane en 30 minutes. L'agitation est maintenue pendant 18 heures à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est
15 additionné de 200 ml d'eau distillée et extrait par 100 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec le dichlorométhane comme éluant. On obtient ainsi 6,9 g de N-*tert*-butoxycarbonyl-5-nitro-3-
20 phényl-1H-indazole sous forme de solide blanc fondant à 110°C.

Le 5-nitro-3-phényl-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans le brevet WO 0153268.

Exemple 7 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzène-sulfonamide

25 Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 0,5 g de 5-amino-3-phényl-1H-indazole, de 26 ml de tétrahydrofurane, de 0,67 ml de triéthylamine et de 0,66 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec
30 un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. Après recristallisation dans 35 ml d'isopropanol en présence de noir 3 S, on obtient 0,6 g de 2-méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme de solide marron fondant à 223°C (Analyse :

C₂₀ H₁₇ N₃ O₄ S₂, % calculé C : 56,19, H : 4,01 N : 9,83, O : 14,97, S : 15,00 % trouvé C : 56,22, H : 4,08, N : 9,72, S : 14,48).

R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, □ en ppm) : 3,53 (s : 3H) ; 7,13 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,43 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,50 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,53 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,67 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,77 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 7,75 à 8,00 (mt : 3H) ; 8,26 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 9,36 (mf : 1H) ; 13,27 (s large : 1H).

Le 5-amino-3-phényl-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 4 à partir de 5 g de 5-nitro-3-phényl-1H-indazole, de 75 ml d'éthanol, de 77,5 g de sulfate ferreux, de 65 ml d'eau et de 50 ml d'ammoniaque à 32%. On obtient ainsi 2,1 g de 5-amino-3-phényl-1H-indazole sous forme d'une poudre blanche fondant à 62°C.

Exemple 8 : 3,4-Dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzène-sulfonamide

Le 3,4-dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 1 g de 5-amino-3-phényl-1H-indazole, de 52 ml de tétrahydrofuranne, de 1,34 ml de triéthylamine et de 1,29 g de chlorure de 3,4-dichlorobenzènesulfonyle. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. Après recristallisation dans 35 ml d'éther diisopropylique en présence de noir 3 S, on obtient 0,3 g de 3,4-dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme de solide gris clair fondant à 216°C (Analyse C₁₉ H₁₃ Cl₂ N₃ O₂ S % calculé C : 54,56, H : 3,13, Cl : 16,85, N : 10,05, O : 7,65, S : 7,67, % trouvé C : 54,67, H : 2,90, Cl : 16,85, N : 10,08, S : 7,21).

Exemple 9 : 3-Fluoro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide

Le 3-fluoro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 6, à partir de 1,35 g de N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide, de 13,5 ml de chloroforme et de 0,47 ml de iodotriméthylsilane. On obtient ainsi 0,6 g de 3-fluoro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme de meringue blanche, fondant à 120°C (Analyse : C₁₄ H₁₂ F N₃ O₂ S,

0,39 CH₂Cl₂ % calculé, C : 55,07, H : 3,96, F : 6,22, N : 13,76, O : 10,48, S : 10,50 % trouvé C : 54,99, H : 2,70, N : 13,81, S : 10,18).

Le N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzène-sulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 1, à partir de
5 0,9 g de 5-amino-N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazole, de 40 ml de tétrahydrofuranne, de 1 ml de triéthylamine et de 0,78 g de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,1 g de N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-3-fluoro-benzènesulfonamide sous forme de solide crème fondant à 195°C.

10 Le 5-amino-N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 6, à partir de 3,4 g de N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-5-nitro-1H-indazole, de 50 ml de méthanol, de 0,61 g de palladium sur charbon à 10 % et de 3,53 g de formiate d'ammonium. On obtient ainsi 2,7 g
15 de 5-amino-N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazole sous forme de solide crème fondant à 185°C.

Le N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-5-nitro-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 6, à partir de 1,9 g de 3-méthyl-5-nitro-1H-indazole, de 85 ml de dichlorométhane, de 3 ml de triéthylamine, de 0,31 g de
20 4-diméthylaminopyridine et de 3,5 g de di-*tert*-butyldicarbonate. On obtient ainsi 3,5 g de N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-5-nitro-1H-indazole sous forme de solide crème fondant à 171°C.

Le 3-méthyl-5-nitro-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 16,3 g de 2-bromo-5-nitro-acétophénone et de 400ml d'éthanol, sont ajoutés 13 ml d'hydrate d'hydrazine. Le milieu est maintenu
25 sous agitation pendant 8 heures au reflux puis ramené à une température voisine de 20°C. Après avoir additionné 600 ml d'eau distillée, la phase aqueuse est extraite par 600 ml et 300 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par
30 chromatographie sur colonne de silice avec des mélanges dichlorométhane-méthanol (100-0 à 98-2 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 1,9 g de 3-méthyl-5-nitro-1H-indazole sous forme de solide ocre fondant à 220°C.

La 2-bromo-5-nitro-acétophénone peut être obtenue comme décrit dans le brevet WO 9322287.

Exemple 10 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzène-sulfonamide

- 5 Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 6, à partir de 1,45 g de N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide, de 12,6 ml de chloroforme et de 0,44 ml d'iodotriméthylsilane. On obtient ainsi 0,35 g de 2-méthylsulfonyl-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme de solide blanc fondant au-
- 10 dessus de 260°C (Analyse : C₁₅ H₁₅ N₃ O₄ S₂ % calculé C : 49,30, H : 4,14, N : 11,50, O : 17,51, S : 17,55 % trouvé C : 48,99, H : 4,45, N : 11,67, S : 17,23)

- Le N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 1 à partir
- 15 de 0,9 g de 5-amino-N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazole, de 55 ml de tétrahydrofurane, de 1 ml de triéthylamine et de 1,02 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. On obtient ainsi 1,5 g de N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de solide rose fondant à 228°C.
- 20

Exemple 11 : N-(3-Fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide

- Le N-(3-fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 2,57 g de chlorure de (1H-indazol-5-yl)sulfonyle dans 40 ml de pyridine, refroidie à température voisine de 0°C,
- 25 est ajoutée goutte à goutte 0,98 ml de 3-fluoroaniline. L'agitation est maintenue 2 heures à une température voisine de 0°C puis à une température voisine de 20°C pendant 18 heures. Le milieu est concentré par évaporation sous pression réduite, et le résidu obtenu est repris par 50 ml d'acétate d'éthyle et 40 ml d'eau. La phase organique est lavée par 2 fois
- 30 20 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée par évaporation sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice dans un mélange acétate d'éthyle-

cyclohexane (1-3 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 8 mg de N-(3-fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide sous forme d'un solide orange.

R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm) : 6,79 (ddd, $J = 9 - 8$ et 2,5 Hz : 1H) ; de 6,90 à 7,00 (mt : 2H) ; 7,23 (td, $J = 8$ et 7,5 Hz : 1H) ; 7,71 (mt : 2H) ; 8,27 (s : 1H) ; 8,34 (s large : 1H).

Le chlorure de (1H-indazol-5-yl)sulfonyl peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 1,37 g de 5-amino-1H-indazole dans 7 ml d'acide acétique à 100% et 8 ml d'acide chlorhydrique ($d=1,18$), refroidie à environ -5°C est ajoutée goutte à goutte une solution de 762 mg de nitrite de sodium dans 1,2 ml d'eau distillée et l'agitation est maintenue 20 minutes à une température voisine de -10 °C. Au milieu réactionnel saturé par du dioxyde de soufre, est ajoutée une solution de 1 g de chlorure de cuivre II en solution dans 1 ml d'eau distillée, et ce tout en poursuivant l'introduction de dioxyde de soufre. Le milieu réactionnel est ramené à une température voisine de 20°C, puis tiédi à une température voisine de 30°C jusqu'à la fin du dégagement de dioxyde de soufre. Le milieu est concentré par évaporation sous pression réduite. On obtient ainsi 2,57 g d'un solide couleur brique, utilisé tel quel dans l'étape suivante.

20 **Exemple 12 : 3-Fluoro-N-(3-iodo-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide**

Le 3-fluoro-N-(3-iodo-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 230 mg de 5-amino-3-iodo-1H-indazole, de 5 ml de pyridine et de 173 mg de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyl. On obtient ainsi 40 mg de 3-fluoro-N-(3-iodo-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme de solide crème, fondant à 189°C.

R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 7,05 (d, $J = 2$ Hz : 1H) ; 7,17 (dd, $J = 9$ et 2 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,70 (mt : 5H) ; 10,40 (mf étalé : 1H) ; 13,50 (s large : 1H).

30 Le 5-amino-3-iodo-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 4 à partir de 1 g de 3-iodo-5-nitro-1H-indazole, 20 ml d'éthanol, 6,9 g de sulfate ferreux, 10,8 ml d'eau distillée et 8,2 ml d'ammoniaque à 32 %. On obtient ainsi 230 mg de 5-amino-3-iodo-1H-indazole sous forme de

meringue jaune ($R_f = 0,12$, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : acétate d'éthyle-dichlorométhane (2-8 en volumes)).

Le 3-iodo-5-nitro-1H-indazole peut être obtenu comme décrit décrit par U. WRZECIONO et coll. dans Pharmazie, 34(1), 20 (1979).

5 **Exemple 13 : 2-Méthylsulfonyl-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide**

Le 2-méthylsulfonyl-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 1 g de 5-amino-1H-indazole, de 20 ml de pyridine et de 1,91 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,64 g de 2-méthylsulfonyl-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme de solide blanc fondant à 245°C (Analyse C14 H13 N3 O4 S2 % calculé C : 47,85, H : 3,73, N : 11,96, O : 18,21; S : 18,25 % trouvé C : 47,42, H : 3,72, N : 11,64, S : 17,97).

Exemple 14 : 3,4-Dichloro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide

15 Le 3,4-dichloro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 1 g de 5-amino-1H-indazole, de 20 ml de pyridine et de 1,84 g de chlorure de 3,4-dichlorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,55 g de 3,4-dichloro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme de solide vert fondant à 209°C (Analyse C13 H9 Cl2 N3 O2 S % calculé C : 45,63, H : 2,65, Cl : 20,72, N : 12,28, O : 9,35; S : 9,37 % trouvé C : 45,87, H : 2,72, Cl : 21,10, N : 12,27, S : 9,21 %).

Exemple 15 : 3-Fluoro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide

25 Le 3-fluoro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 0,4 g de 5-amino-1H-indazole, de 20 ml de tétrahydrofuranne, de 0,83 ml de triéthylamine et de 0,88 g de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,32 g de 3-fluoro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme de solide crème.

30 R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, \square en ppm) : 7,08 (dd, $J = 9$ et 2 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,70 (mt : 6H) ; 8,02 (s : 1H) ; 10,20 (s large : 1H) ; 13,06 (s large : 1H).

Exemple 16 : 3-Fluoro-N-(3-hydroxy-1H-indazol-5-yl)-benzène-sulfonamide

Le 3-fluoro-N-(3-hydroxy-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 51 mg de 5-amino-3-hydroxy-1H-indazole, de 1,5 ml de pyridine et de 69 mg de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 6 mg de 3-fluoro-N-(3-hydroxy-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme de solide blanc.

R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 7,03 (dd, $J = 9$ et 2 Hz : 1H) ; 7,19 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,30 (d, $J = 2$ Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,70 (mt : 4H) ; 10,07 (mf : 1H) ; 10,50 (mf très étalé : 1H) ; 11,43 (mf très étalé : 1H).

Le 5-amino-3-hydroxy-1H-indazole peut être préparé comme décrit dans l'exemple 4 à partir de 360 mg de 3-hydroxy-5-nitro-1H-indazole, de 20 ml d'éthanol, de 4,25 g de sulfate ferreux, de 5 ml d'ammoniaque à 32 % et de 6,7 ml d'eau distillée. On obtient ainsi 40 mg de 5-amino-3-hydroxy-1H-indazole sous forme d'une pâte verdâtre utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

Exemple 17 : 3-Fluorobenzènesulfonate de (1H-indazole-5-yle)

Le 3-fluorobenzènesulfonate de (1H-indazole-5-yle) peut être obtenu de la manière suivante : une suspension de 193 mg de 3-fluorobenzènesulfonate de (1-acétyl-1H-indazole-5-yle), de 0,19 ml d'acide chlorhydrique ($d=1,18$) dans 1,65 ml d'eau distillée est portée 16 heures au reflux. Après retour à une température voisine de 20°C , le milieu réactionnel est alcalinisé à un pH voisin de 8 par une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et extrait par deux fois 10 ml de dichlorométhane. Les extraits organiques réunis sont séchés sur chlorure de calcium, filtrés et concentrés par évaporation sous pression réduite. L'huile translucide obtenue est reprise par 2 ml d'éther diisopropylique et concrétée par trituration. Le solide obtenu est séparé par filtration, lavé par deux fois 1 ml d'éther diisopropylique et séché sous pression réduite. On obtient ainsi 100 mg de 3-fluorobenzènesulfonate de (1H-indazole-5-yle) sous forme d'un solide blanchâtre fondant à 104°C . (Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, % calculé C : 53,42, H : 3,10, F : 6,50, N : 9,58, O : 16,42, S : 10,97, % trouvé C : 53,5, H : 2,9, F : 6,2, N : 9,6).

Le 3-fluorobenzènesulfonate de (1-acétyl-1H-indazole-5-yle) peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 132 mg de 1-acétyl-5-hydroxy-1H-indazole dans 5 ml de tétrahydrofurane anhydre et de 0,2 ml de triéthylamine, refroidie à une température voisine de 0°C, on coule goutte à goutte une solution de 0,15 g de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle dans 2 ml de tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 3 heures à une température voisine de 0°C puis ramené à une température voisine de 20°C, hydrolysé par 15 ml d'eau distillée et extrait par trois fois 15 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés sous pression réduite. On obtient ainsi une poudre blanche qui est remise en suspension dans de l'éther diisopropylique, séparée par filtration, lavée par de l'éther diisopropylique et séchée sous pression réduite. On obtient ainsi 193 mg de 3-fluorobenzènesulfonate de (1-acétyl-1H-indazole-5-yle) sous forme d'un solide blanc. (Rf = 0,50, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane-dichlorométhane (1-9 en volumes)).

Le 1-acétyl-5-hydroxy-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : une suspension de 467 mg de 1-acétyl-5-benzyloxy-1H-indazole, 525 mg de formiate d'ammonium, 1 g de palladium sur charbon à 10 % et de 50 ml d'acétone est portée au reflux pendant 3 heures. Après retour à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur un lit de Célite 535. Le filtrat est concentré par évaporation sous pression réduite et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 132 mg de 1-acétyl-5-hydroxy-1H-indazole sous forme d'un solide blanc (Rf = 0,32, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : méthanol-dichlorométhane (2-98 en volumes)).

Le 1-acétyl-5-benzyloxy-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 500 mg de 4-benzyloxy-2-méthyl-aniline dans 3 ml de toluène, on coule 0,8 ml d'anhydride acétique et le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 90°C pendant 1 heure. A cette solution à environ 90°C, on coule 0,55 ml de *tert*-butylnitrite goutte à goutte. Le chauffage est poursuivi pendant 1 heure 30 minutes puis le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C et concentré à sec sous pression réduite. L'extrait sec est repris avec 5 ml de chloroforme et la

phase organique est lavée par 4 ml d'une solution aqueuse à 5 % de carbonate de potassium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée par évaporation sous pression réduite. Le solide ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de
5 dichlorométhane-cyclohexane (9-1 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 467 mg de 1-acétyl-5-benzyloxy-1H-indazole sous forme d'une poudre marron ($R_f = 0,54$, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane-dichlorométhane (1-9 en volumes)).

La 4-benzyloxy-2-méthyl-aniline peut être préparée comme décrit par
10 T. GRAYBILL et coll. dans Bioorg. Med. Chem. Lett., 5(4), 387 (1995).

Exemple 18 : N-Phényl-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide

Le N-phényl-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de
15 40 mg de N-phényl-5-amino-1H-indazole-3-carboxamide, de 4 ml de pyridine et de 40 mg de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyl. On obtient ainsi 50 mg de N-phényl-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide sous forme de solide jaune pâle, fondant à 258°C (Analyse C₂₁ H₁₈ N₄ O₅ S₂, 0,48 H₂O, % calculé C : 53,61, H : 3,86, N :
20 11,91, O : 17,00, S : 13,63, % trouvé C : 53,17, H : 3,48, N : 11,58, S : 14,08).

Le N-phényl-5-amino-1H-indazole-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 0,5 g d'acide 5-amino-1H-indazole-3-carboxylique dans 24 ml de diméthylformamide, sont ajoutés 1,18 g d'héxafluorophosphate de O-(7-azabenzotriazole-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyl-
25 uronium, 1,1 ml de diisopropyléthylamine et 0,28 ml d'aniline. Le milieu est maintenu sous agitation à une température voisine de 20°C pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est additionné de 100 ml d'eau distillée et extrait par 100 ml et 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par
30 évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 40 mg de

N-phényl-5-amino-1H-indazole-3-carboxamide sous forme de solide vert fondant à 242°C.

L'acide 5-amino-1H-indazole-3-carboxylique peut être préparé comme décrit par G. BISTOCCHI et coll. dans Farmaco., 36(5), 315 (1981).

5 **Exemple 19 : N-Méthyl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide**

Le N-méthyl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 40 mg de N-méthyl-5-amino-1H-indazole-3-carboxamide, de 1,2 ml de pyridine et de
10 40 mg de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 20 mg de N-méthyl-5-(3-fluoro-benzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide sous forme de solide blanc cassé, fondant au-dessus de 260°C (Analyse C₁₅ H₁₃ N₄ O₃ S, 0,74 H₂O % calculé C : 51,72, H : 3,76, F : 5,45, N : 16,08, O : 13,78, S : 9,20, % trouvé C : 51,74, H : 3,31, N : 15,71, S : 8,36).

15 Le N-méthyl-5-amino-1H-indazole-3-carboxamide peut être préparé comme dans l'exemple 18 à partir de 0,5 g d'acide 5-amino-1H-indazole-3-carboxylique, de 24 ml de diméthylformamide, de 1,18 g d'héxafluorophosphate de O-(7-azabenzotriazole-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium, de 1,6 ml de diisopropyléthylamine et de 0,2 g de monochlorhydrate de
20 méthylamine. On obtient ainsi 60 mg de N-méthyl-5-amino-1H-indazole-3-carboxamide sous forme de solide marron fondant à 173°C.

Exemple 20 : 5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide et 5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxylate de sodium

25 Le 5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide peut être obtenu de la manière suivante : une solution de 6 ml d'hydroxyde de sodium à 10 % et de 0,23 g de N-(3-cyano-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide est chauffée pendant 3 heures à une température voisine de 100°C. Le milieu réactionnel est additionné de glace
30 et acidifié vers 5°C par une solution d'acide chlorhydrique 2N, jusqu'à un pH d'environ 3, puis extrait par 2 fois 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont filtrées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées à

nouveau et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (97,5-2,5 en volumes) comme éluant. On obtient un premier lot de 200 mg de cristaux jaunes qui, repris par 5 ml
5 d'éther diisopropylique, donnent, après filtration sur fritté, lavage par 2 x 2 ml d'éther diisopropylique, et séchage à 50 °C sous pression réduite, 100 mg de 5-(2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide sous forme de solide jaune fondant au-dessus de 260°C (Analyse C15 H14 N4 O5 S2, 0,52 H2O , % calculé C : 45,68, H : 3,58, N : 14,20, O : 20,28, S : 16,26,
10 % trouvé C : 45,67, H : 3,39, N : 13,79, S : 16,06).

En poursuivant la chromatographie avec un mélange dichlorométhane-méthanol (9-1 en volumes) comme éluant, on obtient un second lot de 100 mg de cristaux blancs, qui, repris dans un mélange de méthanol (5 ml) et de dichlorométhane (2,5 ml) bouillant, filtrés sur fritté, lavés par 2 x 2,5 ml de
15 méthanol et séchés à 50 °C sous pression réduite, conduisent à 30 mg de 5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxylate de sodium sous forme de solide blanc cassé fondant au-dessus de 260°C (Analyse C15 H12 N3 Na O6 S2, 0,36 MeOH , % calculé C : 43,16, H : 2,90, N : 10,07, Na : 5,51, O : 23,00, S : 15,36, % trouvé C : 40,80, H : 2,30, N :
20 9,39, S : 15,41).

Exemple 21 : 5-(3-Fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide et acide 5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxylique

Le 5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide peut être
25 obtenu comme dans l'exemple 20 à partir de 6 ml d'hydroxyde de sodium à 10 % et de 0,4 g de N-(3-cyano-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide. On obtient ainsi 0,2 g de 5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide sous forme de solide jaune fondant à 272°C (Analyse C14 H11 F N4 O3 S, 0,23 H2O, 0,48 CH3CO2C2H5 % calculé C :
30 50,29, H : 3,32, F : 5,68, N : 16,76, O : 14,36, S : 9,59, % trouvé C : 50,42, H : 3,25, F : 5,57, N : 16,31, S : 9,14).

On obtient également 0,21 g d'acide 5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxylique sous forme de solide blanc fondant au-dessus de

260°C (Analyse C₁₄ H₁₀ F N₃ O₄ S, 0,71 CH₂Cl₂ % calculé C : 50,14, H : 3,01, F : 5,67 N : 12,53, O : 19,96, S : 9,56 % trouvé C : 50,13, H : 2,66, F : 4,85, N : 12,96, S : 9,65).

5 **Exemple 22 : N-Phényl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide**

Le N-phényl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 18, à partir de 0,45 g d'acide 5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxylique, de 11 ml de diméthylformamide, de 0,56 g d'héxafluorophosphate de O-(7-azabenzotriazole-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium, de 0,38 g de diisopropyléthylamine et de 0,14 g d'aniline. On obtient ainsi 70 mg de N-phényl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide sous forme de solide marron fondant au-dessus de 260°C (Analyse : C₂₀ H₁₅ F N₄ O₃ S, 0,73 H₂O % calculé C : 58,54, H : 3,68, F : 4,63, N : 13,65, O : 11,69, S : 7,81, % trouvé C : 58,09, H : 3,18, N : 13,58, S : 7,43).

Exemple 23 : N-[5-(3-Fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide

Le N-[5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,45 g de N-(5-amino-1H-indazol-3-yl)-benzamide, de 10 ml de pyridine et de 0,35 g de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,6 g de N-[5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide sous forme de solide blanc fondant à 225°C (Analyse C₂₀ H₁₅ F N₄ O₃ S, % calculé C : 58,53, H : 3,68, F : 4,63, N : 13,65, O : 11,69, S : 7,81, % trouvé C : 58,38, H : 3,42, N : 13,56, S : 7,44).

R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 7,10 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,39 (d, J = 9 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,70 (mt : 7H) ; 7,42 ((s large : 1H) ; 8,07 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 10,20 (mf étalé : 1H) ; 10,72 (s large : 1H) ; 12,77 (s large : 1H).

30 Le N-(5-amino-1H-indazol-3-yl)-benzamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 4 à partir de 0,6 g de N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, de 21 ml d'éthanol, de 4,2 g de sulfate ferreux, de 6,6 ml d'eau et de 5,1 ml

d'ammoniaque à 32 %. On obtient ainsi 0,4 g de N-(5-amino-1H-indazol-3-yl)-benzamide sous forme d'une poudre jaune fondant à 116°C.

Le N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-benzamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,6 g de 3-amino-5-nitro-1H-indazole et de 5 ml de pyridine refroidie à 0°C est ajouté goutte à goutte 0,39 ml de chlorure de benzoyle. Le milieu est ramené à une température voisine de 20°C et maintenu sous agitation pendant 18 heures. Après addition de 20 ml d'eau distillée, le milieu est extrait par 20 ml et 10 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 0,9 g de N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-benzamide sous forme d'un solide orange fondant à 231°C.

Exemple 24 : N-(1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide

Le N-(1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 0,5 g de 5-amino-1H-indazole, de 25 ml de tétrahydrofuranne, de 1,05 ml de triéthylamine et de 0,73 g de chlorure de benzènesulfonyl. On obtient ainsi 0,6 g de N-(1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme de solide crème fondant à 179°C (Analyse C13 H11 N3 O2 S % calculé C : 57,13, H : 4,06, N : 15,37, O : 11,71; S : 11,73 % trouvé C : 56,90, H : 4,24, N : 14,21, S : 10,67).

Exemple 25 : 3,4-Dichloro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)benzène-sulfonamide

Le 3,4-dichloro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 6, à partir de 0,8 g de N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide, de 7,1 ml de chloroforme et de 0,25 ml de iodotriméthylsilane. On obtient ainsi 0,5 g de 3,4-dichloro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme de solide blanc fondant à 184°C (Analyse : C14 H11 Cl2 N3 O2 S, 0,04 CH2Cl2 % calculé, C : 47,21, H : 3,11, Cl : 19,90, N : 11,80, O : 8,98, S : 9,00 % trouvé C : 47,65, H : 2,56, Cl : 19,97, N : 11,89, S : 8,92).

Le N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzène-sulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 1, à partir de 1 g de 5-amino-N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazole, de 50 ml de tétrahydrofuranne, de 1,15 ml de triéthylamine et de 1,1 g de chlorure de 3,4-dichlorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,8 g de N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide sous forme de solide blanc fondant à 171°C.

Exemple 26 : N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide

Le N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : une solution de 0,3 g de N-[5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide, de 24 ml d'éthanol et de 1,08 ml d'acide chlorhydrique à 37 % est chauffée à une température voisine de 100°C pendant 30 heures. Le milieu réactionnel refroidi est concentré sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est additionné de 20 ml d'eau et de soude aqueuse, jusqu'à un pH voisin de 11, puis extrait par trois fois 25 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont filtrées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées à nouveau et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans 5 ml d'isopropanol. On obtient ainsi, après séchage sous pression réduite à 60°C, 0,1 g de N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide sous forme de solide fondant à 216°C (Analyse C13 H11 F N4 O2 S % calculé C : 50,97, H : 3,62, F : 6,20, N : 18,29, O : 10,45, S : 10,47; % trouvé C : 50,80, H : 3,72, N : 18,14, S : 10,21).

Exemple 27 : 3-Fluoro-N-(3-méthylsulfonylamino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide

Le 3-fluoro-N-(3-méthylsulfonylamino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,1 g de 5-amino-3-méthylsulfonylamino-1H-indazole, de 5 ml de pyridine et de 83 mg de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 30 mg de 3-fluoro-N-(3-méthylsulfonylamino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme de solide beige fondant à 230°C (Analyse C14 H13 F N4 O4 S2, 0,57 H2O %

calculé C : 43,75, H : 3,41, F : 4,94, N : 14,57, O : 16,65, S : 16,68; % trouvé C : 43,75, H : 2,86, N : 14,77, S : 15,93).

Le 5-amino-3-méthylsulfonylamino-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 4 à partir de 256 mg de 3-méthylsulfonylamino-5-nitro-1H-indazole, de 10 ml d'éthanol, de 2 g de sulfate ferreux, de 3,2 ml d'eau et de 2,4 ml d'ammoniaque à 32 %. On obtient ainsi 0,1 g de 5-amino-3-méthylsulfonylamino-1H-indazole sous forme d'huile utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

Le 3-méthylsulfonylamino-5-nitro-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,7 g de 3-amino-5-nitro-1H-indazole, de 23 ml de pyridine et de 0,455 g de chlorure de méthylsulfonyle. On obtient ainsi 0,85 g de 3-méthylsulfonylamino-5-nitro-1H-indazole sous forme de poudre orange utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

Le 3-amino-5-nitro-1H-indazole peut être préparé comme décrit par E. PARNELL dans Journal of Chemical Society, 2363 (1959).

Exemple 28 : N-[5-(3-Fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acétamide

Le N-[5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acétamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution refroidie à 0°C de 0,16 g de 3-fluoro-N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide et de 3,2 ml de pyridine, on ajoute goutte à goutte 0,037 ml de chlorure d'acétyle. Le milieu réactionnel est ensuite gardé sous agitation à une température voisine de 25°C pendant une nuit. Après addition de 20 ml d'eau, le milieu est extrait par trois fois 10 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (97,5-2,5 en volumes) comme éluant. Le solide obtenu est recristallisé dans 6 ml d'isopropanol. On obtient ainsi, après séchage sous pression réduite à 60°C, 0,1 g de N-[5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acétamide sous forme de solide blanc fondant à 246°C (Analyse C15 H13 F N4 O3 S, 0,2 H2O % calculé C : 51,73, H : 3,76, F : 5,45, N : 16,08, O : 13,78, S : 9,20; % trouvé C : 51,75, H : 2,82, F : 5,07, N : 16,04, S : 8,13).

Exemple 29 : N-Cyclohexyl-5-(2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide.

Le N-cyclohexyl-5-(2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de
5 0,25 g de 5-amino-N-cyclohexyl-1H-indazole-3-carboxamide, de 5 ml de pyridine et de 246 mg de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. On obtient ainsi 38 mg de N-cyclohexyl-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide sous forme de solide blanc cassé fondant à une température supérieure à 260°C (Analyse C21 H24 N4 O5 S2 %
10 calculé C : 52,93, H : 5,08, N : 11,76, O : 16,79, S : 13,46, % trouvé C : 52,62, H : 5,05, N : 11,19, S : 12,44).

Le 5-amino-N-cyclohexyl-1H-indazole-3-carboxamide peut être obtenu de la manière suivante : une suspension de 1,57 g de N-cyclohexyl-5-nitro-1H-indazole-3-carboxamide, de 80 ml de méthanol, de 1,37 g de formiate
15 d'ammonium et de 0,314 g d'hydroxyde de palladium est portée au reflux pendant deux heures. Le milieu réactionnel est ensuite ramené à une température voisine de 25°C et filtré sur Célite® sur verre fritté. Le solide obtenu est lavé au méthanol et le filtrat est concentré par évaporation sous pression réduite. L'huile ainsi obtenue est reprise par 80 ml de
20 dichlorométhane et 80 ml d'eau. La phase organique est lavée par deux fois 60 ml d'eau distillée et les phases aqueuses ainsi obtenues sont extraites par 80 ml de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. On obtient ainsi 1,17 g de 5-amino-N-cyclohexyl-1H-indazole-3-
25 carboxamide sous forme de solide rose pâle (Rf = 0,40, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : dichlorométhane-méthanol (9-1 en volumes)).

Le N-cyclohexyl-5-nitro-1H-indazole-3-carboxamide peut être obtenu de la manière suivante : une solution de 2,5 g d'acide 5-nitro-1H-indazole-3-
30 carboxylique, de 150 ml de dichlorométhane, 75 ml de diméthylformamide, de 0,16 g de 1-hydroxybenzotriazole et de 2,75 g de chlorhydrate de 1-éthyl-3-[3-(diméthylamino)propyl]carbodiimide est agitée pendant 15 minutes à une température de 25°C. Sont ajoutés alors 1,7 ml de cyclohexylamine et 1,7 ml de triéthylamine. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant

70 heures et concentré par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris par 50 ml de dichlorométhane et 50 ml d'éther diisopropylique. Après filtration, la pâte obtenue est reprise par 80 ml d'eau distillée et le solide formé est filtré sur verre fritté, lavé par deux fois 50 ml d'eau puis séché sous pression réduite. Le solide résultant est repris par 50 ml d'acétate d'éthyle, filtré sur verre fritté, lavé par deux fois 25 ml d'acétate d'éthyle et séché à 50°C sous pression réduite. On obtient ainsi 1,57 g de N-cyclohexyl-5-nitro-1H-indazole-3-carboxamide sous forme de solide beige ($R_f = 0,90$, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque 20 % (12-3-0,5 en volumes)).

L'acide 5-nitro-1H-indazole-3-carboxylique peut être préparé comme décrit par G. BISTOCCHI et coll. dans Farmaco, 36(5), 315 (1981).

Exemple 30 : N-[3-(4-Chlorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide

Le N-[3-(4-chlorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,45 g de 5-amino-3-(4-chlorophényl)-1H-indazole, de 15 ml de tétrahydrofurane et de 0,165 ml de pyridine refroidie à 0°C, est ajoutée goutte à goutte une solution de 0,515 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle dans 3 ml de tétrahydrofurane. Après 30 minutes de réaction à une température voisine de 0°C et 2 heures à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est additionné de 50 ml d'eau distillée. Le milieu est extrait par 30 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée par 3 fois 20 ml d'eau distillée et la phase aqueuse est extraite à nouveau par 30 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (99-1 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi, 0,79 g de N-[3-(4-chlorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de poudre blanche fondant à 242°C (Analyse C₂₀ H₁₆ Cl N₃ O₄ S₂, 0,65 CH₃OH % calculé C : 52,01, H : 3,49, Cl : 7,67, N : 9,10, O : 13,85, S : 13,88; % trouvé C : 52,02, H : 3,78, Cl : 7,91, N : 9,21, S : 13,45).

Le 5-amino-3-(4-chlorophényl)-1H-indazole peut être préparé comme décrit dans l'exemple 4 à partir de 1 g de 3-(4-chlorophényl)-5-nitro-1H-indazole, de 15 ml d'éthanol, de 13,5 g de sulfate ferreux, de 13 ml d'eau distillée et de 10 ml d'ammoniaque à 32 %. On obtient ainsi 0,45 g de 5-amino-3-(4-chlorophényl)-1H-indazole sous forme d'une poudre saumon fondant à 163°C.

Le 3-(4-chlorophényl)-5-nitro-1H-indazole peut être préparé de la manière suivante : une solution de 5,9 g de 2,4'-dichloro-5-nitrobenzophénone, de 4,8 ml d'hydrate d'hydrazine et 140 ml d'éthanol est portée au reflux pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est ensuite ramené à une température voisine de 20°C et le précipité formé est filtré sur verre fritté et lavé avec de l'éther diisopropylique. La poudre ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice avec le dichlorométhane comme éluant. On obtient ainsi 3,5 g de 3-(4-chlorophényl)-5-nitro-1H-indazole sous forme de poudre jaune fondant à 212°C.

La 2,4'-dichloro-5-nitrobenzophénone peut être obtenue comme décrit par F. D. BELLAMY et coll. dans J. Med. Chem., 1991, 34(5), 1545.

Exemple 31 : N-[3-(4-Méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzène-sulfonamide

Le N-[3-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être préparé comme dans l'exemple 2 à partir de 3,47 g de 5-amino-3-(4-méthoxyphényl)-1H-indazole, de 1,29 ml de pyridine et de 2,03 ml de chlorure de benzènesulfonyle. On obtient ainsi 1,7 g de N-[3-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme de solide blanc fondant à 172°C (Analyse C₂₀ H₁₇ N₃ O₃ S, 0,2 CH₂Cl₂ % calculé C : 63,31, H : 4,52, N : 11,07, O : 12,65; S : 8,45 % trouvé C : 62,90, H : 4,40, N : 11,00, S : 8,02).

Le 5-amino-3-(4-méthoxyphényl)-1H-indazole peut être préparé comme décrit dans le brevet WO 0210137.

Exemple 32 : N-[3-(4-Méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonamide

Le N-[3-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylbenzènesulfonamide peut être préparé comme dans l'exemple 2 à partir de 2,3 g de 5-amino-3-(4-méthoxyphényl)-1H-indazole, de 0,94 ml de pyridine, de 50 ml de tétrahydrofuranne et de 2,93 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. On obtient ainsi 1,62 g de N-[3-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de solide jaune pâle fondant à 244°C (Analyse C₂₁ H₁₉ N₃ O₅ S₂ % calculé C : 55,13, H : 4,19, N : 9,18, O : 17,48; S : 14,02 % trouvé C : 54,71, H : 4,19, N : 9,18, S : 13,87).

Exemple 33 : N-[3-(4-Fluorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide

Le N-[3-(4-fluorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylbenzènesulfonamide peut être préparé comme dans l'exemple 2 à partir de 0,7 g de 5-amino-3-(4-fluorophényl)-1H-indazole, de 0,27 ml de pyridine, de 18 ml de tétrahydrofuranne et de 866 mg de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,54 g de N-[3-(4-fluorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de solide rose fondant à 209°C (Analyse C₂₀ H₁₆ F N₃ O₄ S₂, 0,62 CH₂Cl₂ % calculé C : 53,93, H : 3,62, F : 4,26, N : 9,43, O : 14,37; S : 14,39 % trouvé C : 53,93, H : 3,65, N : 9,44, S : 14,39).

Le 5-amino-3-(4-fluorophényl)-1H-indazole peut être préparé comme décrit dans le brevet WO 0210137.

Exemple 34 : N-[3-(4-Hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide

Le N-[3-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être préparé de la manière suivante : à une suspension refroidie à -60°C de 0,8 g de N-[3-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide, et de 150 ml de dichlorométhane, on ajoute 6,56 ml de tribromure de bore. Le milieu réactionnel est ensuite agité à une température voisine de -60°C pendant une heure, puis une nuit à une température voisine de 25°C. La solution ainsi obtenue est versée dans 300 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est lavée par trois fois 200 ml d'eau distillée. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec par évaporation sous

pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (6-4 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 20 mg de N-[3-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme de solide blanc se décomposant à 190°C.

R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 6,91 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,11 (dd, $J = 9$ et 1,5 Hz : 1H) ; 7,43 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; de 7,50 à 7,70 (mt : 6H) ; 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 9,64 (s : 1H) ; 10,05 (mf : 1H) ; 13,01 (s large : 1H).

10 **Exemple 35 : N-[3-(4-Hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide**

Le N-[3-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 34 à partir de 2 g de N-[3-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide, de 1 l de dichlorométhane et de 21 ml de tribromure de bore. On obtient ainsi 395 mg de N-[3-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de solide blanc se décomposant à 150°C (Analyse C20 H17 N3 O5 S2, 0,26 CH_2Cl_2 % calculé C : 54,17 H : 3,86, N : 9,47, O : 18,04; S : 14,46 % trouvé C : 54,20, H : 3,76, N : 9,47, S : 14,26).

Exemple 36 : N-(3-Benzylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide

Le N-(3-benzylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être préparé comme dans l'exemple 2 à partir de 0,12 g de 5-amino-3-benzylamino-1H-indazole, de 10 ml de pyridine et de 0,13 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,1 g de N-(3-benzylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de solide jaune fondant à 226°C (Analyse C21 H20 N4 O4 S2, 0,62 CH_2Cl_2 % calculé C : 55,25, H : 4,42, N : 12,27, O : 14,02; S : 14,05 % trouvé C : 55,35, H : 4,22, N : 12,12, S : 14,10).

Le 5-amino-3-benzylamino-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 4 à partir de 0,6 g de 3-benzylamino-5-nitro-1H-indazole, de 22 ml d'éthanol, de 4,5 g de sulfate ferreux, de 7 ml d'eau et de 5,4 ml

d'ammoniaque à 32 %. On obtient ainsi 0,15 g de 5-amino-3-benzylamino-1H-indazole sous forme d'une poudre marron fondant à 196°C.

Le 3-benzylamino-5-nitro-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : une solution de 0,5 g de 3-amino-5-nitro-1H-indazole, de 10 ml de méthanol, de 0,33 ml de benzaldéhyde et de 0,24 g de sodium cyanoborhydru-
5 re est portée au reflux pendant 4 heures. Le milieu réactionnel refroidi à une température voisine de 25°C est additionné de 30 ml d'eau distillée, puis extrait par 3 fois 15 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et
10 concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est dissout dans 25 ml de méthanol et 0,24 g de sodium cyanoborhydru- re sont ajoutés. Le pH de cette solution est ajusté à environ 2 par ajout de méthanol chlorhydrique et agitée pendant 24 heures à une température voisine de 25°C. La suspension ainsi obtenue est concentrée par évaporation sous
15 pression réduite et le résidu obtenu est additionné de 30 ml d'eau. Cette phase aqueuse est neutralisée par 0,5 ml d'ammoniaque jusqu'à pH 10 et extraite par 3 fois 25 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par
20 chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 250 mg de 3-benzylamino-5-nitro-1H-indazole sous forme de solide orange fondant à 222°C.

**Exemple 37 : N-(3-Méthylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonyl-
25 benzènesulfonamide**

Le N-(3-méthylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être préparé comme dans l'exemple 2 à partir de 0,21 g de 5-amino-3-méthylamino-1H-indazole, de 25 ml de pyridine et de 0,33 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyl-
30 me. On obtient ainsi 0,3 g de N-(3-méthylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de solide crème fondant à 220°C (Analyse C15 H16 N4 O4 S2 % calculé C : 47,36, H : 4,24, N : 14,73, O : 16,82; S : 16,86 % trouvé C : 47,58, H : 4,35, N : 14,34, S : 16,52).

Le 5-amino-3-méthylamino-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 4 à partir de 0,5 g de 3-méthylamino-5-nitro-1H-indazole, de 25 ml d'éthanol, de 5,2 g de sulfate ferreux, de 8 ml d'eau et de 6,2 ml d'ammoniaque à 32 %. On obtient ainsi 0,1 g de 5-amino-3-méthylamino-1H-indazole sous forme d'une poudre crème fondant à 215°C.

Le 3-méthylamino-5-nitro-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 5 ml d'anhydride acétique refroidie à 0°C, sont ajoutées goutte à goutte 2,4 ml d'acide formique. La solution est ensuite portée à 50°C pendant une heure puis refroidie à nouveau à -20°C. On ajoute alors 3,5 g de 3-amino-5-nitro-1H-indazole en solution dans 150 ml de tétrahydrofuranne et on maintient l'agitation à -20°C pendant une heure. Le milieu réactionnel est concentré par évaporation sous pression réduite et le résidu ainsi obtenu est dissout dans 50 ml de tétrahydrofuranne. La solution ainsi obtenue est refroidie à 0°C et 25 ml de complexe borane-diméthylsulfure (solution 2M dans le tétrahydrofuranne) sont ajoutées goutte à goutte. Le milieu réactionnel est amené lentement à une température voisine de 25°C puis porté au reflux pendant 3 heures et à nouveau amené à une température voisine de 0°C. Après addition de 100 ml de méthanol, on ajoute goutte à goutte 50 ml de méthanol chlorhydrique 3M et on porte au reflux une heure. Le milieu est amené à une température voisine de 25°C et concentré sous pression réduite par évaporation. Le résidu ainsi obtenu est repris par 100 ml d'eau et neutralisé jusqu'à pH 11 par addition d'ammoniaque, puis extrait par 3 fois 100 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 1,1 g de 3-méthylamino-5-nitro-1H-indazole sous forme de solide orange fondant à 252°C.

Exemple 38 : N-(3-Bromo-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide

Le N-(3-bromo-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être préparé comme dans l'exemple 2 à partir de 3,7 g de 5-amino-3-bromo-1H-indazole, de 75 ml de pyridine et de 4,54 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,88 g de N-(3-bromo-1H-

indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de solide beige fondant à une température supérieure à 260°C (Analyse C14 H12 Br N3 O4 S2 % calculé C : 39,08, H : 2,81, Br : 18,57, N : 9,77, O : 14,87; S : 14,9 % trouvé C : 39,58, H : 2,87, Br : 18,23, N : 9,38, S : 14,53).

- 5 Le 5-amino-3-bromo-1H-indazole peut être préparé comme décrit par M. BENCHIDMI et coll. dans Journal of Heterocyclic Chemistry, 16(8), 1599 (1979).

Exemple 39 : N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide

- 10 Le N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 240 mg de 3,5-diamino-1H-indazole, de 2 ml de pyridine et de 3 ml de tétrahydrofurane refroidie à -10°C, sont ajoutés par portions 391 mg de chlorure de
- 15 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. Le milieu est maintenu sous agitation pendant deux heures à une température de -10°C puis ramené à une température voisine de 25°C. Après ajout de 60 ml d'eau, d'ammoniaque (32 %), de 30 ml d'acétate d'éthyle et décantation, la phase aqueuse est extraite par 3 fois 30 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont
- 20 réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque 20 % (12-3-0,5 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 150 mg d'une meringue qui est reprise par 5 ml d'acétate d'éthyle et filtrée sur verre fritté. On obtient ainsi 40 mg de N-(3-amino-1H-
- 25 indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de solide blanc fondant à 246°C (Analyse C14 H14 N4 O4 S2, 0,21 AcOEt % calculé C : 45,89, H : 3,85, N : 15,29, O : 17,47, S : 17,50; % trouvé C : 46,00, H : 3,79, N : 15,28, S : 17,68).

- 30 Le 3,5-diamino-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans le brevet DE1301319.

Exemple 40 : N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-2,6-difluorobenzène-sulfonamide

Le N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-2,6-difluorobenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 39 à partir de 1 g de 3,5-diamino-1H-indazole, de 10 ml de pyridine, de 10 ml de tétrahydrofuranne et de 1,4 g de chlorure de 2,6-difluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 179 mg de N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-2,6-difluorobenzènesulfonamide sous forme de solide gris fondant à 241°C (Analyse C13 H10 F2 N4 O2 S % calculé C : 48,15, H : 3,11, F : 11,72, N : 17,28, O : 9,87, S : 9,89; % trouvé C : 47,81, H : 3,18, F : 11,64, N : 17,00, S : 9,67).

Exemple 41 : N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-2,6-dichlorobenzène-sulfonamide

Le N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-2,6-dichlorobenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 39 à partir de 0,8 g de 3,5-diamino-1H-indazole, de 8 ml de pyridine, de 8 ml de tétrahydrofuranne et de 1,29 g de chlorure de 2,6-dichlorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 350 mg de N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-2,6-dichlorobenzènesulfonamide sous forme de solide jaune pâle fondant à 250°C (Analyse C13 H10 Cl2 N4 O2 S % calculé C : 43,71, H : 2,82, Cl : 19,85, N : 15,68, O : 8,96, S : 8,98; % trouvé C : 43,39, H : 2,92, Cl : 19,45, N : 15,31, S : 8,73).

Exemple 42 : N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-3,5-difluorobenzène-sulfonamide

Le N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-3,5-difluorobenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 39 à partir de 2,1 g de 3,5-diamino-1H-indazole, de 20 ml de pyridine, de 20 ml de tétrahydrofuranne et de 1,47 g de chlorure de 3,5-difluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,727 g de N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-3,5-difluorobenzènesulfonamide sous forme de solide blanc fondant à 232°C (Analyse C13 H10 F2 N4 O2 S % calculé C : 48,15, H : 3,11, F : 11,72, N : 17,28, O : 9,87, S : 9,89; % trouvé C : 47,95, H : 3,14, F : 11,79, N : 17,06, S : 9,52).

Exemple 43 : N-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)-acétamide.

Le N-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)-acétamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 28 à partir de 0,5 g de N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide, de 3 ml de pyridine et de 98 µl de chlorure d'acétyle. On obtient ainsi 338 mg de N-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)-acétamide sous forme de solide blanc se décomposant autour de 145°C (Analyse C16 H16 N4 O5 S2 % calculé C : 47,05, H : 3,95, N : 13,72, O : 19,59, S : 15,7; % trouvé C : 46,96, H : 4,27, N : 13,23, S : 14,91).

Exemple 44 : N-[5-(3,5-Difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)acétamide

Le N-[5-(3,5-difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)acétamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 28 à partir de 0,1 g de N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-3,5-difluorobenzènesulfonamide, de 9 ml de pyridine et de 0,024 ml de chlorure d'acétyle. On obtient ainsi 338 mg de N-[5-(3,5-difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)-acétamide sous forme de solide crème fondant à 268°C.

R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,10 (s : 3H) ; 7,05 (dd large, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; de 7,25 à 7,45 (mt : 3H) ; 7,54 (s large : 1H) ; 7,60 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; de 10,10 à 10,40 (mf étalé : 1H) ; 10,36 (s large : 1H) ; 12,67 (s large : 1H).

Exemple 45 : N-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)benzamide

Le N-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)benzamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 28 à partir de 0,5 g de N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide, de 3 ml de pyridine et de 0,158 ml de chlorure de benzoyle. On obtient ainsi 435 mg de N-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)benzamide sous forme de solide rose se décomposant autour de 200°C (Analyse C21 H18 N4 O5 S2, 0,22 CH₂Cl₂ % calculé C : 53,60, H : 3,86, N : 11,91, O : 17,00, S : 13,63; % trouvé C : 53,59, H : 3,89, N : 12,10, S : 13,53).

Exemple 46 : N-[5-(3,5-Difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]benzamide

Le N-[5-(3,5-difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]benzamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 28 à partir de 0,15 g de N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-3,5-difluorobenzènesulfonamide, de 13,5 ml de pyridine et de 0,06 ml de chlorure de benzoyle. On obtient ainsi 30 mg de N-[5-(3,5-difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]benzamide sous forme de solide crème fondant à 246°C (Analyse C20 H14 F2 N4 O3 S, 1,33 H2O % calculé C : 56,08, H : 3,29, F : 8,87, N : 13,08, O : 11,20, S : 7,48; % trouvé C : 56,49, H : 3,38, N : 11,90, S : 6,95).

Exemple 47 : N-{2-[5-(3-fluoro-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl}acétamide

Le N-{2-[5-(3-fluoro-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl}acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une suspension, maintenue sous atmosphère d'argon, de 528 mg 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-fluoro-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle et de 200 mg d'acide 2-(acétylaminophényl) boronique dans 15 ml de diméthylformamide on ajoute successivement 1,86 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et 29,7 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0] et on maintient le tout au reflux pendant 4 heures. Après retour à une température voisine de 20°C, on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. La meringue brune ainsi obtenue est reprise avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol et l'insoluble subsistant est éliminé par filtration. Le filtrat est concentré à sec par évaporation sous pression réduite et le résidu ainsi isolé est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (80-20 en volumes) comme éluant. Après trituration de la meringue ainsi obtenue avec de l'éther diisopropylique, filtration et séchage, on obtient 83,4 mg de N-{2-[5-(3-fluoro-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl}-acétamide, hémihydrate, sous forme d'un solide blanc fondant à 135°C (Analyse C21 H17 F N4 O3 S, 0,5H2O % calculé C : 58,18, H : 4,19, F : 4,38, N : 12,93, O : 12,92, S : 7,40 % trouvé C : 58,26, H : 4,18, F : 4,60, N : 12,90, S : 7,25).

Le 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-fluoro-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle peut être obtenu de la manière suivante : à un mélange de 3,9 g de 3-fluoro-N-(3-iodo-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide dans 140 ml de dichlorométhane sous argon, on ajoute 2,45 ml de triéthylamine puis 269 mg de 4-(diméthylamino)-pyridine. Le mélange est refroidi à une température voisine de 0°C, puis on ajoute goutte à goutte en 10 minutes une solution de 4,55 g de di-*tert*-butyldicarbonate dans 20 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 0°C pendant 0,5 heure puis à une température voisine de 20°C pendant 5 heures. Après ajout de 40 ml d'eau distillée et décantation, la phase organique est lavée avec 2 fois 20 ml d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, décolorée avec du noir 3S, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris dans de l'éther diisopropylique, trituré, filtré sur verre fritté puis essoré et séché sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,6 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-fluoro-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle sous forme d'un solide jaune pâle.

R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,29 (s : 9H) ; 1,69 (s : 9H) ; 7,61 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,70 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; de 7,70 à 7,95 (mt : 4H) ; 8,19 (d, J = 9 Hz : 1H).

Exemple 48 : N-{2-[5-(2-Méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl}-acétamide

Le N-{2-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl}-acétamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 1,35 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, 467 mg d'acide 2-(acétylamino-phényl) boronique, 40 ml de diméthylformamide, 4,34 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 69 mg de tétrakis (triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 360 mg de N-{2-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl}-acétamide sous forme d'un solide blanc fondant à 245°C (Analyse C₂₂ H₂₀ N₄ O₅ S₂ % calculé C : 54,53, H : 4,16, N : 11,56, O : 16,51, S : 13,24 % trouvé C : 54,54, H : 4,15, N : 11,34, S : 13,14).

Le 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle peut être obtenu de la manière suivante : à un mélange de 63,6 g de N-(3-iodo-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide dans 1,8 l de dichlorométhane sous argon, on ajoute 37 ml de triéthylamine puis 3,9 g de 4-(diméthylamino)pyridine. Le mélange est refroidi à une température voisine de 0°C, puis on ajoute goutte à goutte en 1 heure une solution de 69,6 g de di-*tert*-butyldicarbonate dans 740 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 0°C pendant 0,5 heure puis à une température voisine de 20°C pendant 18 heures. Après ajout de 1 l d'eau et décantation, la phase organique est lavée avec 3 fois 700 ml d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70-30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans de l'éther diisopropylique, trituré, filtré sur verre fritté puis essoré et séché sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 65 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle sous forme d'une poudre rose (Analyse Masse : IE : m/z 677 (M⁺), m/z 477, m/z 303, m/z 258).

Le N-(3-iodo-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 25,7 g de 5-amino-3-iodo-1H-indazole, de 440 ml de pyridine et de 25,3 g de chlorure de 2-(méthylsulfonyl)benzènesulfonyle. On obtient ainsi 39 g de N-(3-iodo-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide marron (Analyse Masse : IC : m/z 478 (M+H)⁺, m/z 495 (M+NH₄)⁺, m/z 260 (pic de base)).

Exemple 49 : N-[3-(2-Aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide

Le N-[3-(2-aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : au reflux d'une solution

de 280 mg de N-[3-(2-nitrophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide, 10 ml d'éthanol, 82 µl d'eau distillée et de 51 µl d'acide chlorhydrique 12 N, on ajoute par petites fractions 59 mg de fer en poudre et le milieu réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 3 heures. Après
5 retour à une température voisine de 20°C, la suspension est filtrée, lavée avec de l'éthanol. Le filtrat est dilué à l'eau et amené au voisinage de pH 10 par une solution de soude 1 N. Le filtrat est extrait avec de l'acétate d'éthyle et l'insoluble subsistant éliminé par filtration. La phase organique est lavée à l'eau distillée, séchée avec du sulfate de magnésium, traitée avec du noir 3S,
10 filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. La meringue ainsi obtenue est triturée avec de l'éther diisopropylique, filtrée et séchée. On obtient ainsi 40 mg de N-[3-(2-aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide sous forme d'un solide amorphe blanc solvaté avec 1 mole d'éther diisopropylique (Analyse C₂₀ H₁₈ N₄ O₄ S₂, C₆ H₁₄ O % calculé C :
15 57,33, H : 5,92, N : 10,29, O : 14,69, S : 11,77 % trouvé C : 57,41, H : 5,96, N : 10,01, S : 11,26).

Le N-[3-(2-nitrophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 620 mg de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-
20 indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, 202 mg d'acide 2-nitrophényl boronique, 2 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, 31,7 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0] et de 20 ml de diméthylformamide. On obtient ainsi 70 mg de N-[3-(2-nitrophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide
25 jaune (R_f=0,53 chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: dichlorométhane-acétate d'éthyle (80-20 en volumes)).
R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 3,54 (s : 3H) ; 7,15 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,35 (s large : 1H) ; 7,51 (d, J = 9 Hz : 1H) ; de 7,60 à 8,10 (mt : 7H) ; 8,25 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 9,45 (mf étalé : 1H) ; 13,42 (mf : 1H).

30 **Exemple 50 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide**

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 1,5 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)indazole-1-

carboxylate de *tert*-butyle, de 339 mg d'acide 2-thiophène boronique, de 50 ml de diméthylformamide, de 4,8 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 64 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 350 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'un solide ocre fondant à 246°C (Analyse C18 H15 N3 O4 S3 % calculé C : 49,87, H : 3,49, N : 9,69, O : 14,76, S : 22,19 % trouvé C : 49,82, H : 3,67, N : 9,08, S : 20,42).

Exemple 51 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 1 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 376 mg d'acide 3-thiophène boronique, de 40 ml de diméthylformamide, de 3,2 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 42,7 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 108 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 249°C (Analyse C18 H15 N3 O4 S3 % calculé C : 49,87, H : 3,49, N : 9,69, O : 14,76, S : 22,19 % trouvé C : 49,76, H : 3,53, N : 10,03, S : 21,78).

Exemple 52 : N-(3-Furan-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide

Le N-(3-furan-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 2 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 660 mg d'acide 3-furanne boronique, de 80 ml de diméthylformamide, de 6,4 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 85,4 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 440 mg de N-(3-furan-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 249°C (Analyse C18 H15 N3 O5 S2 % calculé C : 51,79, H :

3,62, N : 10,07, O : 19,16, S : 15,36 % trouvé C : 51,63, H : 3,55, N : 10,00, S : 15,13).

Exemple 53 : N-(3-Furan-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide

- 5 Le N-(3-furan-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 1 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 330 mg d'acide 2-furanne boronique, de 40 ml de diméthylformamide, de 3,2 ml de solution aqueuse saturée en
10 hydrogénocarbonate de sodium et de 42,7 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 200 mg de N-(3-furan-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 248°C (Analyse C18 H15 N3 O5 S2 % calculé C : 51,79, H : 3,62, N : 10,07, O : 19,16, S : 15,36 % trouvé C : 51,95, H : 3,75, N : 9,68, S :
15 14,75).

Exemple 54 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-pyridin-4-yl-1H-indazol-5-yl)benzène-sulfonamide

- Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-pyridin-4-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 1 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-
20 carboxylate de *tert*-butyle, de 380 mg d'acide 4-pyridyl boronique, de 40 ml de diméthylformamide, de 3,2 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 42,7 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 100 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-
25 pyridin-4-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 265°C (Analyse C19 H16 N4 O4 S2 % calculé C : 53,26, H : 3,76, N : 13,08, O : 14,94, S : 14,97 % trouvé C : 52,59, H : 3,30, N : 12,89, S : 15,14).

- Exemple 55 : 3-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle.**
30

Le 3-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 1 g de

3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 530 mg d'acide 3-méthoxycarbonyl-phényl boronique, de 30 ml de diméthylformamide, de 3,2 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 42 mg de
5 tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 239 mg de 3-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc cassé fondant à 202°C (Analyse Masse : IE : m/z 485 (M^+), m/z 266 (pic de base)).

10 **Exemple 56 : Acide 3-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoïque**

L'acide 3-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoïque peut être obtenu de la manière suivante : à une suspension de 220 mg de 3-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle, 2 ml de tétrahydrofuranne et 2 ml de méthanol on
15 ajoute successivement 64,7 mg d'hydroxyde de lithium monohydrate et 2 ml d'eau distillée, le milieu réactionnel est agité 16 heures à une température voisine de 20°C. Le milieu est ensuite concentré à sec sous pression réduite et le résidu d'évaporation est repris par de l'eau distillée et les neutres sont extraits par de l'éther diéthylique puis de l'acétate d'éthyle. La phase
20 aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 1N au voisinage de pH = 2. Le précipité formé est isolé par filtration, lavé avec de l'eau distillée puis de l'éther diéthylique, séché sous pression réduite en étuve à une température voisine de 50°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 153 mg d'acide 3-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoïque sous forme
25 d'un solide blanc rosé fondant à une température supérieure à 260°C (Analyse C21 H17 N3 O6 S2 % calculé C : 53,50, H : 3,63, N : 8,91, O : 20,36, S : 13,60 % trouvé C : 52,59, H : 3,74, N : 8,68, O : 18,20, S : 13,02).

Exemple 57 : 2-Méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide

30 Le 2-méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 157,7 mg de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 122 mg

d'acide 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-7-azaindole-2-boronique, de 7 ml de diméthylformamide, de 500 µl de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 6,7 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 50 mg de 2-méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme d'un solide jaune crème se décomposant vers 200°C (Analyse LC/MS : Tr 2,88 minutes $MH^+ = 468$).

L'acide 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-7-azaindole-2-boronique peut être préparé comme décrit par E. Vasquez et coll. dans Journal of Organic Chemistry, 67, 7551-7552, (2002).

10 **Exemple 58 : 2-Méthylsulfonyl-N-[3-(5-méthoxy-1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl] benzènesulfonamide.**

Le 2-méthylsulfonyl-N-[3-(5-méthoxy-1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 1,77 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonyl-amino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 1,52 g d'acide 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-méthoxy-indole-2-boronique, de 70 ml de diméthylformamide, de 5,65 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 151 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 250 mg de 2-méthylsulfonyl-N-[3-(5-méthoxy-1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme d'un solide amorphe crème (Analyse LC/MS : Tr 3,52 minutes $MH^+ = 497$).

L'acide 5-méthoxy-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-7-azaindole-2-boronique peut être obtenu de la manière suivante : à une solution, maintenue sous atmosphère d'argon et refroidie au bain de glace entre 0°C et 5°C, de 2 g de 5-méthoxy-1-*tert*-butoxy-7-azaindole dans 10 ml de tétrahydrofurane et de 2,85 ml de triisopropyl borate, on coule 2,85 ml d'une solution 1,5 M dans le cyclohexane de complexe lithiumpyridine-tétrahydrofurane en 1 heure et en maintenant la température inférieure à 5°C. On maintient au voisinage de 0°C pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite amené à un pH compris entre 2 et 3 par addition de 1,5 ml d'acide chlorhydrique 2M. Le mélange réactionnel est ensuite décanté, et la phase aqueuse est extraite par 3 fois 5 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite

(2kPa). On obtient 1,95 g du dimère de l'acide 5-méthoxy-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-7-azaindole-2-boronique sous forme d'un solide amorphe crème (Analyse LC/MS : Tr 3,29 minutes MH^+ = 435 UV % = 95 (correspondant au dimère de l'acide boronique)).

5 **Exemple 59 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-pyridin-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzène-sulfonamide**

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-pyridin-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être préparé de la manière suivante : à une suspension, maintenue sous atmosphère d'argon, de 1 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonyl-
10 amino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle et de 200 mg d'acide 3-pyridylboronique dans 40 ml de diméthylformamide on ajoute successivement 3,75 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et 49 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0] et on maintient le tout au reflux pendant 5 heures. Après retour à une température
15 voisine de 20°C, on jette le milieu réactionnel sur 30 ml d'eau distillée et on extrait par de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés avec de l'eau distillée, séchés sur sulfate de magnésium, traités au noir 3S, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite. L'huile brune obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice avec de l'acétate d'éthyle
20 comme éluant. La meringue ainsi obtenue est recristallisée dans 4 ml d'acétonitrile bouillant. On obtient ainsi 120 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-pyridin-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'un solide beige fondant au dessus de 260°C (Analyse C19 H16 N4 O4 S2 % calculé C : 53,26, H : 3,76, N : 13,08, O : 14,94, S : 14,97 % trouvé C : 52,31, H :
25 3,76, N : 12,94, S : 14,35).

Le 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle peut être obtenu de la manière suivante : à une suspension de 38,8 g de N-(3-iodo-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide dans 1,1 l de dichlorométhane sous argon, on ajoute 22,6 ml de triéthylamine
30 puis 2,4 g de 4-(diméthylamino)pyridine. Le mélange est refroidi à une température voisine de 0°C, puis on ajoute goutte à goutte en 45 minutes une solution de 42,5 g de di-*tert*-butyldicarbonate dans 450 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 0°C pendant 30 minutes puis à une température voisine de 20°C pendant

16 heures. Après ajout de 500 ml d'eau distillée et décantation, la phase organique est lavée par 3 fois 300 ml d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 25°C. Le résidu ainsi obtenu est trituré dans de l'éther diisopropylique puis filtré sur verre fritté. Le solide est essoré, séché, puis purifié par chromatographie sur une colonne de 1,2 kg de gel de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant successivement par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle (80-20; 70-30; 50-50 en volumes) puis par de l'acétate d'éthyle pur. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C. Le résidu est repris et trituré dans de l'éther diisopropylique, filtré sur verre fritté puis essoré et séché. On obtient ainsi 31 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle sous forme d'un solide blanc cassé (R_f = 0,46, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes)).

Exemple 60 : 2-Méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide .

Le 2-méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 0,5 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 365 mg d'acide 1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-pyrrole-2-boronique, de 20 ml de diméthylformamide, de 1,87 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 24,5 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. On obtient ainsi 108 mg de 2-méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme d'un solide vert pâle fondant à 255°C (Analyse C₁₈ H₁₆ N₄ O₄ S₂ % calculé : C : 51,91, H : 3,87, N : 13,45, O : 15,37, S : 15,40 % trouvé C : 51,63, H : 3,87, N : 13,27, S : 15,21).

Exemple 61 : N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide.

Le N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 1 g de 3-iodo-5-

(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 900 mg d'acide 1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-indole-2-boronique, de 40 ml de diméthylformamide, de 3,2 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 50 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 330 mg de N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant au dessus de 260°C (Analyse C₂₂ H₁₈ N₄ O₄ S₂ % calculé C : 56,63, H : 3,89, N : 12,01, O : 13,72, S : 13,75% trouvé C : 56,87 H : 4,10 : N : 13,81, S : 12,65).

10 **Exemple 62 : N-[3-(3-Aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide.**

Le N-[3-(3-aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 0,5 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 276 mg d'acide 3-aminophénylboronique, de 20 ml de diméthylformamide, de 1,6 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 25 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 102 mg de N-[3-(3-aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 220°C (Analyse C₂₀ H₁₈ N₄ O₄ S₂ % calculé C : 54,29, H : 4,10, N : 12,66, O : 14,46, S : 14,49 trouvé C : 53,48 H : 4,11 : N : 12,50, S : 13,95).

Exemple 63 : N-[3-(4-Diméthylaminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide.

25 Le N-[3-(4-diméthylaminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 1 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 570 mg d'acide 4-diméthylaminophénylboronique, de 40 ml de diméthylformamide, de 3,2 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 50 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 200 mg de N-[3-(4-diméthylaminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide jaune fondant au dessus de 260°C (Analyse C₂₂ H₂₂

N4 O4 S2 % calculé C : 56,15, H : 4,71, N : 11,91, O : 13,60, S : 13,63 trouvé C : 55,74, H : 4,81, N : 12,03, S : 13,34).

Exemple 64 : N-(3-Benzo[b]thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide.

5 Le N-(3-benzo[b]thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 0,5 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 300 mg d'acide thionaphtène-3-boronique, de 20 ml de diméthylformamide, de 1,9 ml de solution aqueuse saturée en
10 hydrogénocarbonate de sodium et de 25 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. On obtient ainsi 150 mg de N-(3-benzo[b]thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 235°C (Analyse C22 H17 N3 O4 S3 % calculé C : 54,64, H : 3,54, N : 8,69, O : 13,23, S : 19,89 trouvé C : 54,35 H : 3,68 : N : 8,68, S :
15 20,12).

Exemple 65 : N-(3-Benzo[b]thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide.

Le N-(3-benzo[b]thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de
20 0,5 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 300 mg d'acide thionaphtène-2-boronique, de 20 ml de diméthylformamide, de 1,9 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 25 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. On obtient ainsi 150 mg de N-(3-benzo[b]thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide
25 blanc fondant à 270°C (Analyse C22 H17 N3 O4 S3 % calculé C : 54,64, H : 3,54, N : 8,69, O : 13,23, S : 19,89 trouvé C : 54,59 H : 3,47 : N : 8,79, S : 19,98).

Exemple 66 : N-[3-(4-Nitrophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide.

30 Le N-[3-(4-nitrophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 5 g de 3-iodo-5-

- (2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 2,9 g d'acide 4-nitrophénylboronique, de 200 ml de diméthylformamide, de 19 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 250 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. On obtient ainsi 2,5 g d'une poudre jaune. 100 mg de cette poudre sont recristallisés dans 20 ml d'acétonitrile. La poudre résultante est lavée par 2 fois 1 ml d'acétonitrile et 5 ml d'éther diisopropylique. Après séchage à 50°C sous pression réduite, on obtient 80 mg de N-[3-(4-nitrophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide jaune pâle fondant au dessus de 260°C (Analyse C₂₀H₁₆N₄O₆S₂ % calculé C : 50,84, H : 3,41, N : 11,86, O : 20,32, S : 13,57 trouvé C : 50,11 H : 3,35 : N : 11,69, S : 13,14).

Exemple 67 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-quinolin-8-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide

- Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-quinolin-8-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 2 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 1,17 g d'acide 8-quinolineboronique, de 80 ml de diméthylformamide, de 7,5 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 98 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 30 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-quinolin-8-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 219°C (Analyse C₂₃H₁₈N₄O₄S₂% calculé C : 57,73, H : 3,79, N : 11,71, O : 13,37, S : 13,4 trouvé C : 57,10, H : 4,11 : N : 11,19, S : 11,94).

Exemple 68 : 4-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle

- Le 4-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 1 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 631 mg d'acide 4-méthoxycarbonylphénylboronique, de 40 ml de diméthylformamide, de 3,75 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 49 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. On obtient ainsi 190 mg de 4-[5-(2-méthylsulfonyl-

benzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc fondant à 244°C (Analyse C22 H19 N3 O6 S2 % calculé C : 54,42, H : 3,94, N : 8,65, O : 19,77, S : 13,21 trouvé C : 54,48, H : 3,63 : N : 8,83, S : 13,17).

5 **Exemple 69 : Acide 4-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoïque**

L'acide 4-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoïque peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 56 à partir de 166 mg de 4-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle, de 2 ml de tétrahydrofurane, de 2 ml de méthanol, de 10 48,7 mg d'hydroxyde de lithium monohydrate et 2 ml d'eau distillée. On obtient ainsi 52,5 mg d'acide 4-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoïque, hexahydrate sous forme d'un solide blanc fondant à 199°C (Analyse C21 H17 N3 O6 S2, 6H2O % calculé C : 43,52, H : 5,04, N : 15 7,25, O : 33,12, S : 11,06 % trouvé C : 42,86, H : 4,62, N : 7,04, S : 10,97).

Exemple 70 : N-[3-(4-Aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide

Le N-[3-(3-aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 49 à partir de 20 200 mg de N-[3-(3-nitrophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide, de 6 ml d'éthanol, de 73 mg de fer en poudre, de 100 ml d'eau distillée et de 40 µl d'acide chlorhydrique 12 N. On obtient ainsi 70 mg de N-[3-(3-aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de cristaux jaunes clairs fondant à 154°C (Analyse C20 H18 N4 25 O4 S2 % calculé C : 54,29, H : 4,10, N : 12,66, O : 14,46, S : 14,49 % trouvé C : 53,03, H : 4,26, N : 11,63, S : 13,22).

Exemple 71 : N-[3-(3-Cyanophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide

Le N-[3-(3-cyanophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 30 0,75 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 380 mg d'acide 3-cyanophénylboronique, de

- 30 ml de diméthylformamide, de 2,85 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 37 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. On obtient ainsi 20 mg de N-[3-(3-cyanophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 240°C (Analyse C₂₁ H₁₆ N₄ O₄ S₂, H₂O % calculé C : 53,61, H : 3,86, N : 11,91, O : 17,00, S : 13,63 trouvé C : 53,95, H : 3,85 : N : 11,68, S : 13,18).

Exemple 72 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-1-yl-1H-indazol-5-yl) benzènesulfonamide .

- Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-1-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 0,5 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 298 mg d'acide 1-naphtalèneboronique, de 20 ml de diméthylformamide, de 1,9 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 24,5 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 240 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-1-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 186°C (Analyse C₂₄ H₁₉ N₃ O₄ S₂ % calculé C : 60,36, H : 4,01, N : 8,80, O : 13,40, S : 13,43 trouvé C : 59,78, H : 4,05 : N : 8,76, S : 13,34).

Exemple 73 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-2-yl-1H-indazol-5-yl) benzènesulfonamide .

- Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-2-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 0,5 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 298 mg d'acide 2-naphtalèneboronique, de 20 ml de diméthylformamide, de 1,88 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 24,5 mg de tétrakis(triphényl phosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 120 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-2-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 221°C (Analyse C₂₄ H₁₉ N₃ O₄ S₂ % calculé C : 60,36, H : 4,01, N : 8,80, O : 13,40, S : 13,43 trouvé C : 60,09, H : 4,06 : N : 8,55, S : 13,51).

Exemple 74 : N-{3-[(E)-2-(4-Fluorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide.

Le N-{3-[(E)-2-(4-fluorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 1 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 575 mg d'acide trans-2-(4-fluorophényl)vinylboronique, de 28 ml de diméthylformamide, de 3,25 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 41 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. On obtient ainsi 240 mg de N-{3-[(E)-2-(4-fluorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc cassé fondant à 248°C (Analyse C₂₂ H₁₈ F N₃ O₄ S₂ % calculé C : 56,04, H : 3,85, F : 4,03, N : 8,91, O : 13,57, S : 13,60 % trouvé C : 56,21, H : 4,09, F : 3,95, N : 8,64, S : 13,31).

Exemple 75 : N-{3-[2-(4-Fluorophényl)éthyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide

Le N-{3-[2-(4-fluorophényl)éthyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : un mélange de 300 mg de N-{3-[(E)-2-(4-fluorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide, de 30 mg de palladium sur charbon à 10 % et de 8 ml de diméthylformamide sont mis en autoclave sous une pression de 10 bars d'hydrogène et le tout est agité à une température voisine de 20°C pendant 1 heure jusqu'à absorption complète d'hydrogène. Le milieu est ensuite filtré sur un lit de Célite® 535, celui-ci est lavé par du diméthylformamide et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu solide est repris par du dichlorométhane et l'insoluble est isolé par filtration, lavé avec du dichlorométhane puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 220 mg de N-{3-[2-(4-fluorophényl)éthyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc cassé fondant à 234°C (Analyse C₂₂ H₂₀ F N₃ O₄ S₂ % calculé C : 55,81, H : 4,26, F : 4,01, N : 8,87, O : 13,51, S : 13,54 % trouvé C : 55,80, H : 4,45, F : 3,85, N : 8,97, S : 12,80).

Exemple 76 : N-{3-[(E)-2-(4-Chlorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide

Le N-{3-[(E)-2-(4-chlorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 1 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 631 mg d'acide trans-2-(4-chlorophényl)vinylboronique, de 28 ml de diméthylformamide, de 3,25 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 48 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. On obtient ainsi 556 mg de N-{3-[(E)-2-(4-chlorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 247°C (Analyse C22 H18 Cl N3 O4 S2 % calculé C : 54,15, H : 3,72, Cl : 7,27, N : 8,61, O : 13,11, S : 13,14 % trouvé C : 54,32, H : 4,40, Cl : 5,65, N : 7,83, S : 11,93).

Exemple 77 : N-{3-[2-(4-Chlorophényl)éthyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide.

Le N-{3-[2-(4-chlorophényl)éthyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être décrit comme dans l'exemple 75 à partir de 465 mg de N-{3-[(E)-2-(4-chlorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide, de 47 mg de palladium sur charbon à 10 % et de 8 ml de diméthylformamide. On obtient ainsi 145 mg de N-{3-[2-(4-chlorophényl)éthyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 215°C (Analyse C22 H20 Cl N3 O4 S2 % calculé C : 53,92, H : 4,11, Cl : 7,24, N : 8,58, O : 13,06, S : 13,09 % trouvé C : 52,86, H : 4,26, Cl : 7,72, N : 8,49, S : 12,52).

Exemple 78 : 2-Méthylsulfonyl-N-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être préparé de la manière suivante : à une suspension, maintenue sous atmosphère d'argon, de 500 mg 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle et de 220 mg d'acide trans-2-phénylvinylboronique dans 20 ml de diméthylformamide, on ajoute successivement 1,6 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et 21,35 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. Le milieu réactionnel est maintenu au reflux pendant 5 heures. Après retour à une température voisine de 20°C,

on dilue le milieu réactionnel avec 20 ml d'eau distillée et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés par de la saumure, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés sous pression réduite. L'huile brune ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur cartouche de silice (granulométrie 20-40 μ m) avec du dichlorométhane pur puis avec un mélange de dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. La pâte jaune obtenue est une seconde fois chromatographiée sur cartouche de silice (granulométrie 20-40 μ m) avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80-20 puis 70-30 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 206 mg de 2-méthylsulfonyl-N-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 200°C.

R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 3,56 (s : 3H) ; 7,09 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,24 (d, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,50 (mt : 3H) ; 7,48 (d, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,67 (d, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 7,75 à 7,85 (mt : 2H) ; 7,88 (t dédoublé, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,96 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,26 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; de 9,20 à 9,60 (mf étalé : 1H) ; 13,18 (s large : 1H).

Exemple 79 : (E)-3-[5(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylate de méthyle

Le (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylate de méthyle peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 150 mg de (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1-*tert*-butoxycarbonyl-indazol-3-yl]-acrylate de méthyle dans 10 ml de chloroforme, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute goutte à goutte 40 μ l de iodotriméthylsilane et le tout est agité à une température voisine de 20°C pendant 16 heures. On ajoute ensuite 5 ml d'une solution aqueuse à 5 % d'ammoniaque et le milieu est extrait avec du dichlorométhane. Les extraits organiques réunis sont lavés à l'eau distillée, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite. La meringue blanche ainsi isolée est recristallisée dans 8 ml d'acétonitrile. On obtient ainsi 19 mg de (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylate de méthyle sous forme d'un solide blanc fondant à 253°C (Analyse

C₁₈ H₁₇ N₃ O₆ S₂ % calculé C : 49,65, H : 3,93, N : 9,65, O : 22,04, S : 14,73 % trouvé C : 49,14, H : 3,92, N : 9,47, S : 14,23).

Le (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1-*tert*-butoxycarbonyl-indazol-3-yl]-acrylate de méthyle peut être obtenu de la manière suivante : à
5 une solution, maintenue sous atmosphère d'argon et à une température voisine de 20°C, de 500 mg de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, 1,2 ml de diisopropyléthylamine, 121 mg de chlorure de lithium, 11,6 mg d'acétate de palladium dans 15 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute goutte à goutte 74 µL d'acrylate de
10 méthyle, le milieu réactionnel est ensuite chauffé 1 heure à 60°C puis 1 heure à 80°C. Après retour à une température voisine de 20°C, on ajoute 15 ml d'eau distillée et le milieu réactionnel est extrait par de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés avec de l'eau distillée, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite.
15 L'huile ainsi isolée est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (80-20 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 90 mg de (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1-*tert*-butoxycarbonyl-indazol-3-yl]-acrylate de méthyle sous forme d'un solide blanc (R_f = 0,90, chromatographie sur couche
20 mince de gel de silice, éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (50-50 en volumes)).

R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,64 (s : 9H) ; 3,55 (s : 3H) ; 3,82 (s : 3H) ; 6,73 (d, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,42 (dd large, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,80 (d, J = 16,5 Hz : 1H) ; de 7,80 à 7,95 (mt : 3H) ; 8,00 (d, J = 9 Hz :
25 1H) ; 8,07 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,25 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; de 9,80 à 10,10 (mf étalé : 1H).

Exemple 80 : Acide (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylique

L'acide (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-
30 acrylique peut être obtenu de la manière suivante : à une suspension de 72 mg de (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylate de méthyle, de 0,5 ml de tétrahydrofuranne et de 0,5 ml de méthanol on ajoute successivement 36 mg d'hydroxyde de lithium monohydrate et

0,5 ml d'eau distillée, le milieu réactionnel est agité 72 heures à une température voisine de 20°C. Le milieu est ensuite dilué avec 5 ml d'eau distillée, acidifié avec de l'acide chlorhydrique 1N au voisinage de pH = 2. Le précipité formé est isolé par filtration, lavé avec de l'eau distillée puis séché sous hotte ventilée pendant 16 heures. On obtient ainsi 23 mg d'acide (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylique, sesquichlorhydrate sous forme d'un solide blanc fondant à 170°C (Analyse C17 H15 N3 O6 S2, 1,5 HCl % calculé C : 42,88, H : 3,49, Cl : 11,17, N : 8,83, O : 20,16, S : 13,47 % trouvé C : 42,41, H : 3,74, N : 8,56, S : 12,83).

10 **Exemple 81 : N-[3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide**

Le N-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être préparé de la manière suivante : une solution de 175 mg de N-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide, de 7 ml d'éthanol et de 42 ml d'acide chlorhydrique 2N, est portée à 50°C pendant 24 heures. Après retour à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est amené à un pH voisin de 9 avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés avec de la saumure, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite. La pâte ainsi isolée est triturée dans 5 ml d'éthanol et l'insoluble est isolé par filtration, séché puis trituré dans 3 ml d'acétonitrile, essoré et séché. On obtient ainsi 49 mg de N-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide ocre fondant à une température supérieure à 260°C (Analyse C21 H17 N5 O4 S2 % calculé C : 53,95, H : 3,66, N : 14,98, O : 13,69, S : 13,72 % trouvé C : 52,45, H : 4,01, N : 14,65, S : 11,74).

Le N-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 130 mg de 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-ylamine, de 5 ml de pyridine et de 87 mg de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. On obtient ainsi 192 mg de N-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'une laque

orange ($R_f = 0,53$, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle (50-50 en volumes), Analyse Masse : IC : m/z 598 ($M+H$)⁺)

5 Le 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl-amine peut être obtenu de la manière suivante : à une solution, portée au reflux, de 350 mg de 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole, de 15 ml d'éthanol, de 200 μ l d'eau distillée et de 320 μ l d'acide chlorhydrique 12N, on ajoute par petites fractions 485 mg de fer en poudre et le tout est maintenu 16 heures au reflux. Après retour à une
10 température voisine de 20°C, le milieu est dilué avec 60 ml d'éthanol, agité puis filtré sur un lit de Célite® 535, celui-ci est ensuite lavé avec de l'éthanol. Le filtrat est alcalinisé à un pH voisin de 9 par une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Le précipité ainsi formé est éliminé par filtration, lavé avec de l'éthanol et le filtrat est ensuite concentré à sec sous
15 pression réduite. Le résidu d'évaporation est dissout dans de l'eau distillée et extrait par de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 130 mg de 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-ylamine sous forme d'une laque orange ($R_f=0,34$,
20 chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (50-50 en volumes); Analyse Masse : IE : m/z 379 (M^+) (pic de base), m/z 306).

Le 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : une suspension de 720 mg
25 de 5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxaldéhyde, de 216 mg de 1,2-phénylènediamine, de 77 mg de soufre (0) dans 70 ml de diméthylformamide anhydre est chauffée à 95°C pendant 16 heures. Après retour à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite et le résidu d'évaporation est repris par 20 ml
30 d'eau distillée et 20 ml d'acétate d'éthyle. L'insoluble surnageant est isolé par filtration, lavé et séché et permet d'obtenir un premier lot de 160 mg de 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole sous forme d'un solide jaune ($R_f=0,22$, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (75-25 en volumes)). Le
35 filtrat est concentré à sec sous pression réduite et le résidu solide est remis

en suspension dans un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (80-20 en volumes), isolé par filtration, lavé et séché. On obtient ainsi un second jet de 200 mg de 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyléthoxyméthyl)-1H-indazole sous forme d'un solide orangé de même Rf que le premier jet (Analyse Masse : IC : m/z 410 (M+H)⁺)⁺ (pic de base)).

Le 5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxaldéhyde peut être obtenu par la méthode suivante : à une solution, maintenue au voisinage de 0°C et sous atmosphère d'argon, de 760 mg de 3-(N-méthoxy-N-méthyl)-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-carboxamide dans 25 ml de tétrahydrofurane anhydre, on coule, en 15 minutes, 3,33 ml d'une solution à 20 % en poids d'hydrure de diisobutylaluminium dans le toluène. Le milieu réactionnel est ensuite agité au voisinage de 0°C pendant 4 heures. A cette même température, on coule ensuite lentement un mélange de 2 ml d'acide acétique dans 16 ml d'eau distillée. Après 5 minutes d'agitation, l'insoluble est éliminé par filtration sur un lit de Célite® 535, celui-ci est lavé avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est décanté et la phase aqueuse extraite par de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés avec de l'eau distillée puis une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 725 mg de 5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxaldéhyde (Rf = 0,41, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (75-25 en volumes)), qui est utilisé extemporanément dans l'étape suivante. R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, □ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,86 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 3,63 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 6,03 (s : 2H) ; 8,19 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,46 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 8,99 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 10,29 (s : 1H).

Le 3-(N-méthoxy-N-méthyl)-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-carboxamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 674 mg d'acide 5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxylique, de 170 mg de 1-hydroxybenzotriazole monohydrate, de 240 mg de chlorhydrate de 1-éthyl-3-[3-(diméthylamino)propyl]carbodiimide dans 20 ml de dichlorométhane on ajoute successivement 390 mg de chlorhydrate de N-méthoxyméthylamine puis 0,56 ml de triéthylamine. Le milieu réactionnel est agité 16 heures à une température

voisine de 20°C, puis lavé successivement avec une solution aqueuse à 5 % de carbonate de sodium, deux fois par 80 ml au total d'acide chlorhydrique 1N et deux fois par 80 ml au total d'eau distillée. La phase organique est séchée sur chlorure de calcium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 280 mg de 3-(N-méthoxy-N-méthyl)-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-carboxamide sous forme d'une huile jaune (Rf=0,76, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (60-40 en volumes)).

L'acide 5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante : sur une suspension, maintenue au voisinage de 0°C et sous atmosphère d'argon, de 690 mg d'hydrure de sodium à 80 % en dispersion dans l'huile de vaseline, et de 12 ml de diméthylformamide anhydre on coule une solution de 2,07 g d'acide 5-nitro-1H-indazole-3-carboxylique dissout dans 23 ml de diméthylformamide anhydre sur une période de 10 minutes. On laisse ensuite remonter la température et agiter au voisinage de 20°C sur une période totale de 2 heures. Le milieu est ensuite refroidi à une température voisine de -10°C à l'aide d'un mélange réfrigérant de glace et chlorure de sodium, puis on coule 2,8 ml de chlorure de 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle en 10 minutes. Le milieu est ensuite agité 48 heures à une température voisine de 20°C avant d'être concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'eau distillée et amené à un pH voisin de 2 avec de l'acide chlorhydrique 1N, extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés avec de l'eau distillée, puis une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et une solution de saumure, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite. L'huile ainsi isolée est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec un mélange d'acétate d'éthyle-méthanol (95-5 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 2,21 g d'acide 5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxylique sous forme de cristaux jaunes (Rf= 0,66, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : acétate d'éthyle-méthanol (90-10 en volumes); Analyse Masse : IC : m/z 338 (M+H)⁺, m/z 355 (M+NH₄)⁺ (pic de base)).

Exemple 82 : N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide

Le N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 101,9 mg de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle dans 4,5 ml de diméthylformamide, on ajoute 158,1 mg d'acide N-*tert*-butoxycarbonyl-indole-2-boronique ainsi que 360 µl d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis 48,2 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium[0]. La suspension est chauffée au voisinage de 122°C pendant 16 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le catalyseur est filtré sur un lit de Célite® 535, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie HPLC préparative couplée à un détecteur de masse (LC/MS, conditions A). Les fractions contenant le produit attendu sont rassemblées et concentrées. On obtient 43,8 mg de N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme de sel de trifluoroacétate (Analyse LC/MS : Tr = 3,49 minutes ; [M+H]⁺ = 389.13).

L'acide N-*tert*-butoxycarbonyl-indole-2-boronique sous forme de dimère peut être préparé selon la procédure décrite par E. VASQUEZ et coll. dans Journal of Organic Chemistry, 67, 7551-52 (2002).

Le 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle peut être préparé de la manière suivante : 2g de 5-amino-3-iodo-1H-indazole sont mis en solution dans 40 ml de dichlorométhane, on ajoute 3,11 ml de pyridine puis la température est abaissée à 0°C. On ajoute ensuite goutte à goutte 1,08 ml de chlorure de benzènesulfonyle. Le milieu est agité 30 minutes à 0°C puis 16 heures à température ambiante. On traite par 40 ml d'eau distillée puis l'insoluble est filtré et la phase aqueuse est extraite par 50 ml de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane-méthanol 98-2 ; R_f = 0,33). On recueille 2 g d'un solide blanc qui sont mis en solution dans 50 ml de dichlorométhane puis on ajoute 2,08 ml de triéthylamine et 153 mg de 4-diméthylaminopyridine. La température du milieu est abaissée à 0°C. On ajoute goutte à goutte une solution de 3,27g de di-*tert*-butyle dicarbonate dans 15 ml de dichlorométhane. Le milieu est agité 10 minutes à 0°C puis à température

ambiante pendant 5 heures. Le solvant est évaporé et le brut est purifié par chromatographie flash (éluant = dichlorométhane ; R_f = 0,26). On recueille 3 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle sous forme d'un solide blanc fondant à 166-168°C (Analyse LC/MS : Tr = 4,39 minutes ; $[M+H]^+$ = 600.01; $[M+H]^+$ -*tert*-butyle = 543.97).

Exemple 83 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-phénylamino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-phénylamino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : le composé est préparé par réaction sous rayonnement micro-ondes sur un appareil Personal Chemistry Emrys Optimizer. Quatre réactions identiques sont menées. Chaque réaction est préparée comme suit : 60 mg de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle sont placés dans un tube SmithProcessVial™ de Personal Chemistry d'un volume maximal de 5 ml. On ajoute ensuite 404 mg de carbonate de césium, 35,9 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-diméthylamino)-biphényle, 12,1 mg de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium[0] et 29 µl d'aniline. Puis on ajoute 4 ml de 1,2-diméthoxyéthane. Le tube est scellé avec le bouchon prévu à cet effet et la réaction est soumise aux rayonnements micro-ondes pendant 5 minutes à 120°C. Les autres paramètres étant ceux recommandés par le constructeur. Le catalyseur est filtré sur Célite® 535 et les quatre bruts réactionnels sont réunis, concentrés à sec sous pression réduite à l'évaporateur rotatif et purifiés par LC/MS préparative (conditions A). Les fractions contenant le composé intermédiaire protégé sont rassemblées et concentrées sous pression réduite. L'huile jaune obtenue est mise en solution dans 2 ml de dichlorométhane puis on ajoute 500 µl d'acide trifluoroacétique. La solution est agitée 2 heures à température ambiante, jusqu'à disparition du produit de départ. On ajoute alors 10 ml de dichlorométhane et 10 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Lorsque le dégagement gazeux a cessé, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est concentré à sec sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. On obtient 18,6 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-phénylamino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'une huile jaune (Analyse LC/MS analytique : Tr = 3,49 minutes ; $[M+H]^+$ = 443.09).

Exemple 84 : N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonamide

Le N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 150 mg de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonylamino)-indazole-carboxylate de *tert*-butyle dans 4,5 ml de diméthylformamide on ajoute 213,3 mg d'acide N-*tert*-butoxycarbonyl-indole-2-boronique sous forme de dimère ainsi que 243 µl d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis 63,4 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium[0]. La suspension est chauffée au voisinage de 120°C pendant 18 heures. Après refroidissement au voisinage de 20°C, le catalyseur est filtré sur verre fritté muni de Célite® 535, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie HPLC préparative couplée à un détecteur de masse (LC/MS, conditions A). Les fractions contenant le produit attendu sont rassemblées et concentrées puis la base est libérée du sel de trifluoroacétate par reprise dans 10 ml de dichlorométhane et lavage avec 10 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 60,5 mg de N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 172-174°C (Analyse LC/MS analytique : Tr = 3,73 minutes ; [M+H]⁺ = 473.07).

Le 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonylamino)-indazole-carboxylate de *tert*-butyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 82 à partir de 2 g de 5-amino-3-iodo-1H-indazole et de 2,21 g de chlorure de 3-trifluométhoxybenzènesulfonyle. Le composé intermédiaire est purifié par chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol 99-1 ; R_f = 0,5). La poudre jaune pâle obtenue (1,85 g) est ensuite traitée par 2,5 g de di-*tert*-butyle dicarbonate selon la procédure décrite. Après purification par chromatographie flash (éluant = dichlorométhane ; R_f = 0,3), on recueille 2,31 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonylamino)-indazole-carboxylate de *tert*-butyle sous forme d'un solide blanc fondant à 110°C (Analyse LC/MS : Tr = 4,52 minutes ; [M+H]⁺ = 683,97 ; [M+H]⁺-*tert*-butyle = 627,93).

Exemple 85 : 3-Fluoro-N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzène-sulfonamide

Le 3-fluoro-N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 150 mg de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-carboxylate de *tert*-butyle dans 5 ml de diméthylformamide, on ajoute 236 mg d'acide N-*tert*-butoxycarbonyl-indole-2-boronique sous forme de dimère, 70,2 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium[0] et 290 µl d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le milieu est chauffé au voisinage de 120°C pendant 15 heures. Le catalyseur est filtré sur Célite® 535 puis, après évaporation du solvant, le brut est purifié par LC/MS préparative (conditions A). Les fractions contenant le produit attendu sont concentrées puis le produit obtenu est dissous dans 3 ml de dichlorométhane puis neutralisé par 3 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. On recueille 45,9 mg de 3-fluoro-N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme d'un solide noir se décomposant à 134°C (Analyse LC/MS : Tr = 3,56 minutes ; [M+H]⁺ = 407.13).

Exemple 86 : 4-Diméthylamino-2,3,5,6-tétrafluoro-N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide

Le 4-diméthylamino-2,3,5,6-tétrafluoro-N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être préparé comme suit : à une solution de 150 mg de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2,3,4,5,6-pentafluorobenzènesulfonylamino)-indazole-carboxylate de *tert*-butyle dans 4,5 ml de diméthylformamide, on ajoute 211,5 mg d'acide N-*tert*-butoxycarbonyl-indole-2-boronique sous forme de dimère, 62,8 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium[0] et 240 µl d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le milieu est chauffé au voisinage de 120°C pendant 15 heures. Le catalyseur est filtré sur Célite® 535 puis après évaporation du solvant, le brut est purifié par LC/MS préparative (conditions A). Les fractions contenant le produit attendu sont concentrées puis le produit obtenu est dissout dans 3 ml de dichlorométhane puis neutralisé par 3 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite.

On recueille 10,6 mg 4-diméthylamino-2,3,5,6-tétrafluoro-N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme d'une huile jaune (Analyse LC/MS : Tr : 3,80 minutes ; $[M+H]^+ = 504.09$).

- Le 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2,3,4,5,6-pentafluoro-benzènesulfonyl-amino)-indazole-carboxylate de *tert*-butyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 85 en utilisant 2 g de 5-amino-3-iodo-1H-indazole et 1,13 ml de chlorure de pentafluorobenzènesulfonyle. On obtient 1,77 g d'un solide orangé obtenu par purification par chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol 98-2 en volumes). Ce composé est ensuite traité par 1,89 g de di-*tert*-butyle dicarbonate selon la procédure décrite dans l'exemple 82. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (dichlorométhane ; R_f = 0,63). On recueille 800 mg de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2,3,4,5,6-pentafluoro-benzènesulfonylamino)-indazole-carboxylate de *tert*-butyle sous forme d'un solide rosé.
- 15 R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,36 (s : 9H) ; 1,69 (s : 9H) ; 7,61 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,70 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 8,20 (d, J = 9 Hz : 1H).

Exemple 87 : {N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]}thiophène-2-sulfonamide

- Le {N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]}thiophène-2-sulfonamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 155,8 mg de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-thiophènesulfonylamino)-indazole-carboxylate de *tert*-butyle dans 5 ml de diméthylformamide, on ajoute 250,3 mg d'acide N-*tert*-butoxycarbonyl-indole-2-boronique sous forme de dimère, 74,3 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium[0] et 290 µl d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le milieu est chauffé au voisinage de 120°C pendant 15 heures. Le catalyseur est filtré sur Célite® 535 puis, après évaporation du solvant, le brut est purifié par LC/MS préparative (conditions A). Les fractions contenant le produit attendu sont concentrées à sec sous pression réduite et le produit obtenu est dissous dans 3 ml de dichlorométhane puis neutralisé par 3 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé. On recueille 24,3 mg de {N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]}thiophène-2-sulfonamide sous forme d'un solide

beige se décomposant à 130°C (Analyse : LC/MS Tr : 3,46 minutes ; $[M+H]^+ = 395,09$).

Le 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-thiophènesulfonylamino)-indazole-carboxylate de *tert*-butyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 85 en utilisant de 2 g de 5-amino-3-iodo-1H-indazole et 1,61 g de chlorure de thiophène-2-sulfonyle. Le brut intermédiaire est purifié par chromatographie flash (dichlorométhane-méthanol 98-2 en volumes) pour conduire à 2,30 g d'un solide orangé, qui est traité ensuite par 3,71 g de di-*tert*-butyle dicarbonate selon la procédure. Après purification par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane), on obtient 3,15 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-thiophènesulfonylamino)-indazole-carboxylate de *tert*-butyle sous forme d'un solide blanc fondant à 163°C (Analyse LC/MS : Tr = 4,34 minutes ; $[M+H]^+ = 605,93$; $[M+H]^+ - \text{tert-butyle} = 549,90$).

Exemple 88 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-phénylsulfonyl-1H-indazol-5-yl) benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-phénylsulfonyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une suspension de 0,38 g de 2-méthylsulfonyl-N-[3-phénylsulfonyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide dans 11,5 ml d'éthanol absolu, sont ajoutés goutte à goutte 3,8 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5N. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 30 minutes puis refroidi à une température voisine de 20°C. Il est alors additionné de 4,6 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N et agité. Le mélange est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et le résidu est repris dans un mélange de 30 ml d'acétate d'éthyle et de 25 ml d'eau. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 2 fois 30 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une cartouche de 25 g de silice (granulométrie 20-40 µm), en éluant successivement par du dichlorométhane pur puis par un mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite

- (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le solide ainsi obtenu est repris dans 2 ml d'isopropanol en présence de noir 3S, dissout à chaud et le mélange est filtré sur papier. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une
- 5 température voisine de 30°C. On obtient ainsi 98 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-phénylsulfanyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme de meringue blanche fondant à 195°C (Analyse C₂₀H₁₇N₃O₄S₃ % calculé C : 52,27, H : 3,73, N : 9,14, O : 13,93, S : 20,93; % trouvé C: 56,52, H: 5,54, N: 7,54, S: 16,89).
- 10 Le 2-méthylsulfonyl-N-[3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,61 g de 5-amino-3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole dans 10 ml de pyridine à une
- 15 température voisine de 0°C et sous argon, est ajouté 0,44 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyl. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 1 heure à une température voisine de 0°C puis 2 heures à une température voisine de 20°C. Après filtration sur verre fritté, le filtrat est dilué avec un mélange de 45 ml d'acétate d'éthyle et 30 ml d'eau. Après
- 20 décantation, la phase organique est lavée par 2 fois 30 ml d'eau. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 25°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une cartouche de 150 g de silice (granulométrie 20-40 µm), en éluant successivement par des mélanges cyclohexane-acétate
- 25 d'éthyle (90/10 ; 85/15 ; 70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 0,68 g de 2-méthylsulfonyl-N-[3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl]
- 30 benzènesulfonamide sous forme d'une pâte de couleur bordeaux (R_f = 0,35, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes)).

Le 5-amino-3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole peut être obtenue de la manière suivante : une solution de 0,4 g de 5-nitro-3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole dans 16 ml

35 d'acétate d'éthyle contenant 40 mg de palladium sur charbon à 10 % est

- hydrogénée sous une pression de 200 kPa à une température voisine de 25°C pendant 18 heures. Après filtration du catalyseur sur Célite® sous argon et lavage avec de l'acétate d'éthyle, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 25°C. On obtient ainsi
- 5 0,33 g de 5-amino-3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole brut sous forme d'une huile de couleur bordeaux. Un second essai à partir de 1,1 g de 5-nitro-3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole permet d'obtenir de la même façon 0,99 g de 5-amino-3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole brut sous
- 10 forme d'une huile de couleur bordeaux. Les deux produits bruts sont réunis et purifiés par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de 53 g de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant successivement par du cyclohexane pur puis par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle (97/3 ; 95/5 ; 90/10 ; 80/20 en volumes). Les fractions
- 15 contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient ainsi 0,78 g de 5-amino-3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole sous forme d'une huile de couleur bordeaux (Analyse Masse IE : m/z 371 (M⁺) (pic de base)).
- 20 Le 5-nitro-3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,11 g d'acétate de palladium, de 0,36 g de (R)-(+)-2,2'-bis(di-*p*-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyle, de 0,64 g de *tert*-butylate de sodium dans 40 ml de toluène sous argon, on ajoute 2 g de 3-iodo-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-
- 25 indazole, puis 0,88 g de thiophénate de sodium. Le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 80°C pendant 21 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 20°C. Après dilution avec 100 ml d'acétate d'éthyle et 80 ml d'eau puis décantation, la phase aqueuse est extraite avec 100 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis,
- 30 lavés avec 60 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 25°C. Le résidu ainsi obtenu est filtré sur silice (granulométrie 15-35 µm) en éluant par du dichlorométhane pur. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une
- 35 température voisine de 20°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous

- pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de 80 g de silice (granulométrie 40-63 μm), en éluant successivement par du cyclohexane pur puis par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle (95/5 ; 90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous
- 5 pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 25°C. On obtient ainsi 1,08 g de 5-nitro-3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole sous forme d'une huile orange ($R_f = 0,35$, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: cyclohexane/ acétate d'éthyle (80/20 en volumes)).
- 10 Le 3-iodo-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à 30 ml d'eau à une température voisine de 0°C, sont additionnés 30 g d'hydroxyde de potassium en pastilles. Après dissolution totale, 7 g de 3-iodo-5-nitro-1H-indazole, 50 ml de dichlorométhane, puis 82 mg de bromure de tétrabutylammonium sont additionnés.
- 15 Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 0°C et 5 ml de chlorure de 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle sont ajoutés en 15 minutes. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 0°C pendant 1,5 heures, puis 150 ml d'eau sont ajoutés et le mélange est réchauffé à une température voisine de 20°C. Après décantation, la phase aqueuse est
- 20 extraite avec 2 fois 70 ml de dichlorométhane. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 2 fois 70 ml d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 25°C. Le résidu ainsi obtenu est dissous dans 40 ml d'éther diisopropylique chaud, filtré à chaud sur papier puis recristallisé. Les cristaux
- 25 sont filtrés sur verre fritté, lavés avec 2 fois 10 ml d'éther diisopropylique puis séchés sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 4,6 g de 3-iodo-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole sous forme d'un solide jaune ($R_f = 0,4$, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: cyclohexane/ acétate d'éthyle (80/20 en
- 30 volumes)).

Exemple 89 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-phényléthynyl-1H-indazol-5-yl) benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-phényléthynyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,2 g de 5-amino-

3-phényléthynyl-1H-indazole dans 3,5 ml de pyridine à une température voisine de 0°C et sous argon, est ajouté 0,23 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 1,5 heures à 0°C puis 2 heures à une température voisine de 20°C, puis il est dilué avec 10 ml d'eau. Après décantation, la phase aqueuse est lavée par 3 fois 15 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 3 fois 5 ml d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une cartouche de 25 g de silice (granulométrie 20-40 µm), en éluant par du dichlorométhane pur, puis successivement par des mélanges dichlorométhane-méthanol (99,5/0,5 ; 99/1 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. Le résidu est recristallisé dans 5 ml d'isopropanol en présence de noir 3S. Les cristaux sont filtrés sur verre fritté, lavés avec de l'éther diisopropylique, essorés puis séchés sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 50°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 66 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-phényléthynyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'une poudre blanc cassé fondant à 198°C (Analyse C₂₂H₁₇N₃O₄S₂ % calculé C : 58,52, H : 3,79, N : 9,31, O : 14,17, S : 14,20; % trouvé C: 58,37, H: 3,88, N: 9,11, S: 13,73).

Le 5-amino-3-phényléthynyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,84 g de 5-nitro-3-phényléthynyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole dans 15 ml d'éthanol absolu à la température de reflux du solvant, sont ajoutés 18 ml d'eau, 0,2 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 12N et 0,36 g de fer en poudre. Le mélange réactionnel est ensuite agité au reflux du solvant pendant 4 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 20°C. Après filtration sur Célite® et lavage avec de l'éthanol absolu, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de 60 g de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant successivement par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle (95/5; 90/10; 80/20; 70/30; 60/40; 50/50; 30/70 en volumes), puis par de

- l'acétate d'éthyle pur et enfin par de l'éthanol pur. Les fractions contenant les produit attendus sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C. On obtient ainsi 0,11 g de 5-amino-3-phényléthynyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole
- 5 sous forme d'une huile marron ($R_f = 0,47$, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle (60/40 en volumes)). On obtient aussi 0,2 g de 5-amino-3-phényléthynyl-1H-indazole sous forme d'une huile marron ($R_f = 0,17$, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle (60/40 en volumes)).
- 10 Le 5-nitro-3-phényléthynyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 3 g de 3-iodo-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole dans 200 ml d'acétonitrile sous argon, on ajoute 0,16 g de triphénylphosphine, 0,54 g de tétrakis(triphénylphosphine) palladium (0) et 0,27 g d'iodure de cuivre. Après
- 15 agitation pendant 10 minutes, on ajoute 1,57 ml de phénylacétylène et 2 ml de triéthylamine, puis le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 16 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C. Le résidu est repris dans 150 ml de
- 20 dichlorométhane puis lavé 2 fois avec 120 ml d'eau. Les phases aqueuses sont réunies et extraites avec 100 ml de dichlorométhane. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon
- 25 (50 kPa), sur une colonne de 200 g de silice (granulométrie 40-63 μm), en éluant successivement par du cyclohexane pur puis par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle (98/2 ; 97/3 ; 95/5 ; 90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C. On obtient ainsi
- 30 2,31 g de 5-nitro-3-phényléthynyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole sous forme d'un solide marron fondant à 88°C.

Exemple 90 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-phénéthyl-1H-indazol-5-yl)benzène-sulfonamide

- Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-phénéthyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une suspension de 0,56 g de 2-méthylsulfonyl-N-[3-phénéthyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide dans 17 ml d'éthanol absolu, sont ajoutés
- 5 goutte à goutte 5,6 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5N. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 30 minutes puis refroidi à une température voisine de 20°C. Il est alors additionné de 6,8 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N et agité. Le mélange est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température
- 10 voisine de 40°C et le résidu est repris dans un mélange de 35 ml d'acétate d'éthyle et de 50 ml d'eau. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 2 fois 30 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 2 fois 20 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression
- 15 réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa) sur une colonne de 75 g de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite
- 20 (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu ainsi obtenu est repurifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite
- 25 (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu ainsi obtenu est repris dans 15 ml d'éther diisopropylique, trituré, filtré puis séché. On obtient ainsi 130 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-phénéthyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme de solide blanc fondant à 192°C. (Analyse Masse IC : m/z 456 (M+H)⁺).
- 30 Le 2-méthylsulfonyl-N-[3-phénéthyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,83 g de 5-amino-3-phénéthyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole dans 13 ml de pyridine à une température voisine de 0°C et sous argon, est ajouté par portion 0,6 g de chlorure de
- 35 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. Le mélange réactionnel est ensuite agité

pendant 0,5 heure à une température voisine de 0°C puis 2 heures à une température voisine de 20°C, puis il est dilué avec 13 ml d'eau. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 3 fois 30 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 2 fois 15 ml d'une solution

5 aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une cartouche de 70 g de silice (granulométrie 20-40 µm), en éluant successivement par du cyclohexane pur puis par un

10 mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 25°C. On obtient ainsi 0,56 g de 2-méthylsulfonyl-N-[3-phénéthyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme d'une pâte de couleur marron

15 (R_f = 0,32, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes)).

Le 5-amino-3-phénéthyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : une solution de 0,9 g de 5-amino-3-phényléthynyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole dans un

20 mélange de 50 ml d'éthanol absolu et de 2 ml d'eau contenant 100 mg de palladium sur charbon à 10 % est hydrogénée sous une pression de 1000 kPa à une température voisine de 25°C pendant 21,5 heures. Après filtration du catalyseur sur Célite® sous argon et lavage avec de l'éthanol, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température

25 voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,83 g de 5-amino-3-phénéthyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole brute sous forme d'une huile de couleur marron (Analyse Masse IC : m/z 368 (M+H)⁺).

Exemple 91 : 2-Méthylsulfonyl-N-[3-(3-triméthylsilanyléthynyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide

30 Le 2-méthylsulfonyl-N-[3-(3-triméthylsilanyléthynyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,73 g de N-[3-(3-bromophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide dans 45 ml d'acétonitrile sous argon, on ajoute successivement 0,28 g de triméthylsilylacétylène, 0,06 g d'iodure de cuivre, 0,03 g de

triphénylphosphine, 0,11 g de tétrakis(triphénylphosphine) palladium (0) et 0,29 g de triéthylamine. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 16 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 100 ml d'eau et décanté. La phase aqueuse est extraite avec 100 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant par du dichlorométhane pur. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repurifié par chromatographie HPLC/MS, sur une colonne de silice greffée C18 de type X Terra™ (granulométrie 5 µm; longueur x diamètre = 100x30 mm), en éluant par un mélange acétonitrile-eau (65/35 en volumes) à un débit de 20 ml/min. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans 20 ml d'acétate d'éthyle et recristallisé en présence de noir 3S et de sulfate de magnésium. Les cristaux sont filtrés sur verre fritté, lavés, essorés puis séchés. On obtient ainsi 0,05 g de 2-méthylsulfonyl-N-[3-(3-triméthylsilanyléthynyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme d'un solide cristallin blanc fondant à 110°C. (Analyse LC/MS Tr : 4,25 minutes ; [M⁺]=523).

Le N-[3-(3-bromophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une suspension, maintenue sous atmosphère d'argon, de 2,3 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle dans 90 ml de diméthylformamide, on ajoute successivement 1,6 g d'acide (3-bromophényl)-boronique, 8,7 ml de solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 0,11 g de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 5 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 200 ml d'eau et extrait par 200 ml puis 100 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. L'huile brune ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur

colonne de silice (granulométrie 63-200 µm), en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,4 g de N-[3-(3-bromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'une laque jaune. Ce produit est repurifié par chromatographie sur colonne de silice (granulométrie 63-200 µm), avec du dichlorométhane pur comme éluant. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,73 g de N-[3-(3-bromophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'une meringue blanche fondant à 104°C.

Exemple 92 : 2-Méthylsulfonyl-N-(6-méthyl-3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(6-méthyl-3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,4 g de 5-amino-6-méthyl-3-phényl-1H-indazole dans 35 ml de pyridine à une température voisine de 0°C et sous argon, est ajouté 0,45 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 10 minutes à une température voisine de 0°C puis 16 heures à une température voisine de 20°C, puis il est dilué avec 50 ml d'eau. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 50 ml puis 25 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 63-200 µm), en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris et recristallisé dans 20 ml d'éther diéthylique. Les cristaux sont filtrés sur verre fritté, lavés par 2 fois 10 ml d'éther diisopropylique, essorés puis séchés sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 0,27 g de 2-méthylsulfonyl-N-(6-méthyl-3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'une poudre beige fondant à 239°C

(Analyse C₂₁H₁₉N₃O₄S₂ % calculé C : 57,13, H : 4,34, N : 9,52, O : 14,49, S : 14,52; % trouvé C: 56,66, H: 4,52, N: 9,41, S: 14,15).

Le 5-amino-6-méthyl-3-phényl-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,53 g de 6-méthyl-5-nitro-3-phényl-1H-indazole dans 30 ml d'éthanol, sont ajoutés 0,5 ml d'eau et 0,18 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 12N. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé au reflux du solvant et 0,36 g de fer en poudre sont ajoutés en 2 fois. Le mélange réactionnel est ensuite agité au reflux du solvant pendant 4,5 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 20°C et traité avec 50 ml d'eau glacée. Le mélange est ensuite alcalinisé avec une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium à 32 % jusqu'à un pH voisin de 11. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par une fois 50 ml puis 2 fois 25 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 63-200 µm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (75/25 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,4 g de 5-amino-6-méthyl-3-phényl-1H-indazole sous forme d'un solide cristallin beige fondant à 133°C.

Le 6-méthyl-5-nitro-3-phényl-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,8 g de 6-méthyl-3-phényl-1H-indazole dans 8 ml d'une solution aqueuse d'acide sulfurique à 98 % refroidie à une température voisine de 0°C, est ajouté en 5 minutes 0,43 g de nitrate de potassium. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 0°C pendant 5 minutes, puis il est chauffé à une température voisine de 35-40°C pendant 10 minutes et refroidi à nouveau à une température voisine de 0°C et agité pendant 1 heure. Le mélange est ensuite versé dans 50 g de glace, agité à une température voisine de 0°C pendant 1 heure, puis filtré sur verre fritté. Le solide obtenu est lavé par 3 fois 30 ml d'eau et essoré puis il est redissous dans 100 ml d'acétate d'éthyle et le mélange est séché sur sulfate de magnésium, filtré puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 40-63 µm), en

éluant successivement par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 ; 80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,46 g de 6-méthyl-5-nitro-3-phényl-1H-indazole sous forme d'un solide cristallin jaune fondant à 164°C.

Le 6-méthyl-3-phényl-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 1, par iodation du 6-méthyl-1H-indazole suivie d'une réaction de type Suzuki telle que décrite dans l'exemple 4. Le 6-méthyl-1H-indazole peut être préparé selon J. Heterocycl. Chem. 1984, 21(4), 1063.

10 **Exemple 93 : 5-Fluoro-2-méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide**

Le 5-fluoro-2-méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,52 g de 5-amino-3-phényl-1H-indazole, de 5 ml de pyridine et de 0,68 g de chlorure de 5-fluoro-2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de 50 g de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant avec du dichlorométhane pur. Après recristallisation dans 5 ml d'acétonitrile et lavage à l'acétonitrile puis à l'éther diisopropylique, on obtient 0,07 g de 5-fluoro-2-méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 224°C (Analyse : C₂₀ H₁₆ F N₃ O₄ S₂, % calculé C : 53,92, H : 3,62, F : 4,26, N : 9,43, O : 14,37, S : 14,40 % trouvé C : 53,74, H : 3,31, N : 9,35, S : 14,10).

Le chlorure de 5-fluoro-2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 1 g de 5-fluoro-2-méthylsulfonylphénylamine dans 3,7 ml d'acide acétique à 100 %, sont ajoutés 4,2 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique concentrée. Le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de -5°C, puis une solution de 0,4 g de nitrate de sodium dans 0,63 ml d'eau est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de -10°C pendant 20 minutes, puis on fait barboter du dioxyde de soufre pendant une heure. On additionne ensuite à une température voisine de -5°C une solution de 0,53 g de chlorure de cuivre (II) dans 0,6 ml d'eau et, après 2 minutes, 6,9 ml d'acide acétique à 100 %, puis le barbotage de dioxyde de soufre est repris. Après 40 minutes,

le barbotage est arrêté et le mélange est laissé se réchauffer à une température voisine de 20°C puis agité pendant 1,5 heures. Le mélange réactionnel est alors tiédi dans un bain d'eau afin d'éliminer l'excès de dioxyde de soufre, puis il est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 2 g de chlorure de 5-fluoro-2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle brut sous forme d'un solide ocre qui est utilisé directement dans l'étape suivante (Rf = 0,5, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: dichlorométhane)).

La 5-fluoro-2-méthylsulfonylphénylamine peut être obtenue de la manière suivante : à une solution de 1,2 g de 4-fluoro-1-méthylsulfonyl-2-nitro-benzène dans 80 ml d'éthanol, sont ajoutés 1,25 ml d'eau et 0,47 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 12N. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé au reflux du solvant et 0,92 g de fer en poudre sont ajoutés par portions. Le mélange réactionnel est ensuite agité au reflux du solvant pendant 2 heures, puis à une température voisine de 20°C pendant 16 heures. Il est ensuite filtré sur verre fritté et le solide est lavé avec de l'éthanol. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle puis alcalinisé avec une solution aqueuse d'hydrogène-carbonate de sodium jusqu'à un pH voisin de 10 et décanté. La phase aqueuse est extraite avec 4 fois 50 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés à l'eau, séchés sur sulfate de magnésium, traités au noir 3S, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1 g de 5-fluoro-2-méthylsulfonylphénylamine sous forme d'une huile beige qui cristallise (Rf = 0,33, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: dichlorométhane).

Le 4-fluoro-1-méthylsulfonyl-2-nitro-benzène peut être obtenu de la manière suivante : à une suspension de 1,5 g d'acide 3-chloro-péroxybenzoïque dans 15 ml de dichlorométhane agitée à une température voisine de -5°C sous argon, sont ajoutés goutte à goutte 1,3 g de 4-fluoro-1-méthylsulfinyl-2-nitro-benzène dans 15 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est ensuite agité à une température voisine de 0°C pendant 30 minutes puis il est laissé se réchauffer à une température voisine de 20°C. Il est ensuite filtré sur verre fritté et le solide est lavé avec du dichlorométhane. Le filtrat est lavé avec une

solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau, séché sur sulfate de magnésium, traité au noir 3S, filtré puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de 125 g de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant par du dichlorométhane pur. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,2 g de 4-fluoro-1-méthylsulfonyl-2-nitro-benzène sous forme d'une meringue jaune (Rf = 0,43, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: dichlorométhane)).

Le 4-fluoro-1-méthylsulfinyl-2-nitro-benzène peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 1,9 g de 4-fluoro-1-méthylsulfonyl-2-nitro-benzène dans 6 ml de méthanol et 30 ml de dichlorométhane sous argon, sont ajoutés 4,7 g de monoperoxyphthalate de magnésium par portions. Le mélange réactionnel est ensuite agité à une température voisine de 20°C pendant 3 heures, puis il est filtré sur verre fritté et le solide est lavé avec du dichlorométhane. Le filtrat est lavé avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau, séché sur sulfate de magnésium, traité au noir 3S, filtré puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de 125 g de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant par du dichlorométhane pur. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,3 g de 4-fluoro-1-méthylsulfinyl-2-nitro-benzène sous forme d'une meringue jaune (Rf = 0,23, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: dichlorométhane-acétate d'éthyle 90/10)).

Le 4-fluoro-1-méthylsulfonyl-2-nitro-benzène peut être préparé selon *J. Fluorine Chem.* 1981, 17, 233.

Exemple 94 : 4-Amino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide

Le 4-amino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une suspension de 0,3 g de N-[4-(3-phényl-1H-indazol-5-ylsulfamoyl)-phényl]acétamide dans 6 ml d'éthanol à 95 %, sont

ajoutés 1,5 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5N. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 30 minutes puis refroidi à une température voisine de 20°C. Il est alors additionné de 20 ml d'eau et de 1 ml de solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium à 32 %, puis extrait
5 successivement avec 30 ml et 15 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant par un mélange
10 dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le solide ainsi obtenu est repris dans 9 ml d'éthanol en présence de noir 3S, dissous à chaud et le mélange est filtré à chaud sur verre fritté puis recristallisé. Les cristaux sont filtrés sur
15 verre fritté, lavés par 0,5 ml d'éthanol à 95 % puis par 2 fois 2 ml d'éther diisopropylique, essorés puis séchés sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 70 mg de 4-amino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme d'une poudre beige clair fondant à 249°C (Analyse Masse IC : m/z 365 (M+H)⁺).

20 **Exemple 95 : N-[4-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)sulfamoyl]-phényl]acétamide**

Le N-[4-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)sulfamoyl]-phényl]acétamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,45 g de 5-amino-3-phényl-1H-indazole, de 42 ml de pyridine et de 0,5 g de chlorure de 4-acétylamino-benzènesulfonyl. Le résidu obtenu est purifié par
25 chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 63-200 µm) en éluant successivement avec des mélanges dichlorométhane-méthanol (98,5/1,5 ; 95/5 en volumes). On obtient ainsi 0,45 g de N-[4-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)sulfamoyl]-phényl]acétamide sous forme d'un solide cristallin mauve fondant à 167°C (Analyse Masse IE : m/z 406 (M⁺), m/z 208 (pic de
30 base)).

Exemple 96 : N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-pyridine-3-sulfonamide

Le N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-pyridine-3-sulfonamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,5 g de 5-amino-3-phényl-1H-

indazole, de 45 ml de pyridine et de 0,46 g de chlorure de pyridine-3-sulfonyle. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 40-63 μm) en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (97,5/2,5 en volumes). Le solide ainsi obtenu est
5 repris dans 20 ml d'acétonitrile en présence de noir 3S, dissous à chaud et le mélange est filtré à chaud sur verre fritté puis recristallisé. Les cristaux sont filtrés sur verre fritté, lavés par 2 fois 2,5 ml d'acétonitrile puis 5 ml d'éther diisopropylique, essorés puis séchés sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 0,35 g de N-(3-phényl-1H-
10 indazol-5-yl)-pyridine-3-sulfonamide sous forme d'un solide cristallin blanc fondant à 225°C (Analyse : C₁₈ H₁₄ N₄ O₂ S, % calculé C : 61,7, H : 4,03 N : 15,99, O : 9,13, S : 9,15 % trouvé C : 61,58, H : 4,01, N : 16,16, S : 9,18).

Exemple 97 : 3-Nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide

Le 3-nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu
15 de la manière suivante : à une solution de 0,7 g de 5-amino-3-phényl-1H-indazole dans 15 ml de THF à une température voisine de 0°C et sous argon, est ajouté 0,89 g de chlorure de 3-nitrobenzènesulfonyle. Le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de 0°C, puis une solution de 0,33 ml de pyridine dans 4 ml de THF est additionnée en 10 minutes. Le
20 mélange réactionnel est agité à une température voisine de 0°C pendant 0,5 heure puis à une température voisine de 20°C pendant 3 heures. Il est ensuite dilué avec 70 ml d'eau et 30 ml d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée par 3 fois 50 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une
25 température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 63-200 μm), en éluant par du dichlorométhane pur puis par un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une
30 température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans 20 ml d'isopropanol et filtré sur verre fritté. Le solide est lavé avec 10 ml d'éther diisopropylique, essoré puis séché. On obtient ainsi 0,41 g de 3-nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'une poudre blanche fondant à 228°C (Analyse : C₁₉ H₁₄ N₄ O₄ S (0,44 CH₂Cl₂), % calculé C : 57,85, H : 3,58 N :
35 14,21, O : 16,23 S : 8,13 % trouvé C : 57,84, H : 3,19, N : 14,22, S : 7,81).

Exemple 98 : 3-Amino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide

Le 3-amino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,28 g de 3-nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide dans 15 ml d'éthanol absolu et 0,3 ml d'eau, est ajouté 0,06 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux, puis 0,12 g de fer en poudre sont ajoutés par petites portions. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 20°C. Le mélange est additionné de 30 ml d'eau, filtré sur Célite® et le solide est lavé avec de l'eau puis de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est alcalinisé avec une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium à 32 % jusqu'à un pH voisin de 12, puis il est extrait avec 3 fois 20 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 3 fois 10 ml d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu solide est lavé successivement avec de l'éther diisopropylique puis du dichlorométhane, essoré et séché. On obtient ainsi 0,12 g de 3-amino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'une poudre blanc cassé fondant à 205°C.

R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 5,57 (s large : 2H) ; 6,72 (dd large, $J = 8,5$ et 2 Hz : 1H) ; 6,85 (d large, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 6,95 (mt : 1H) ; 7,15 (mt : 2H) ; 7,43 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 7,55 (t, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 7,61 (d large, $J = 2$ Hz : 1H) ; 7,78 (d, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 9,95 (mf : 1H).

Exemple 99 : N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)cyclohexanesulfonamide

Le N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)cyclohexanesulfonamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,5 g de 5-amino-3-phényl-1H-indazole, de 45 ml de pyridine et de 0,43 g de chlorure de cyclohexylsulfonyl. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 40-63 μm) en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (97,5/2,5 en volumes). Le solide ainsi obtenu est repris dans 40 ml de dichlorométhane en présence de noir 3S, dissous à chaud et le mélange est filtré à chaud sur verre fritté puis recristallisé. Les cristaux sont filtrés sur verre fritté, lavés par 2 fois 5 ml de dichlorométhane

puis 10 ml d'éther diisopropylique, essorés puis séchés sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 0,2 g de N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)cyclohexanesulfonamide sous forme d'un solide cristallin blanc fondant à 160°C (Analyse Masse IE : m/z 355 (M⁺), m/z 208 (pic de base)).

Le chlorure de cyclohexylsulfonyl peut être préparé selon EP 0 788 796 A1.

Exemple 100 : N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-pipéridine-4-sulfonamide

Le N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-pipéridine-4-sulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,5 g de 4-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)sulfamoyl)-pipéridine-1-carboxylate de benzyle dans 5 ml de dichlorométhane sous argon, sont ajoutés 1,89 g d'éthanthiol, puis 1,45 g d'éthérate de trifluorure de bore goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 16 heures puis il est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans 10 ml d'eau, alcalinisé avec 5 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium à 32 %, puis extrait successivement avec 30 ml et 15 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant successivement par des mélanges dichlorométhane-méthanol (99/1 ; 95/5 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans 6 ml d'acétonitrile en présence de noir 3S, dissous à chaud et le mélange est filtré à chaud sur verre fritté puis recristallisé. Les cristaux sont filtrés sur verre fritté, lavés par 2 fois 0,5 ml puis 1 ml d'acétonitrile, essorés puis séchés sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 0,04 g de N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-pipéridine-4-sulfonamide sous forme d'un solide cristallin blanc fondant à 230°C (Analyse : C₁₈ H₂₀ N₄ O₂ S, % calculé C : 60,65, H : 5,66 N : 15,72, O : 8,98, S : 9 % trouvé C : 60,62, H : 5,85, N : 15,39, S : 8,72).

Le 4-(3-phényl-1H-indazol-5-ylsulfamoyl)-pipéridine-1-carboxylate de benzyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,7 g de 5-amino-3-phényl-1H-indazole, de 63 ml de pyridine et de 1,2 g de 4-chlorosulfonyl-pipéridine-1-carboxylate de benzyle. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 40-63 μm) en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (98,5/1,5 en volumes). On obtient ainsi 0,5g de 4-(3-phényl-1H-indazol-5-ylsulfamoyl)-pipéridine-1-carboxylate de benzyle sous forme d'un solide cristallin ocre qui est utilisé directement dans l'étape suivante.

- 10 Le 4-chlorosulfonyl-pipéridine-1-carboxylate de benzyle peut être préparé selon WO 00/46221.

Exemples 101-104 : Préparation d'une banque de

- 4 N-(3-Aryl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamides ;
- N-[3-(3,5-bis-trifluorométhylphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonamide ;
- N-[3-(3,5-difluorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide ;
- 2-méthylsulfonyl-N-[3-(2-méthylsulfanylphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide ;
- N-[3-(1H-indol-5-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide.

Tableau 1 : Réactifs utilisés

MDLNUMBER	Nom	Formule brute	Poids Moléculaire
MFCD00051850	Acide 3,5-bis(trifluorométhyl)benzèneboronique	C ₈ H ₅ BF ₆ O ₂	257,93
MFCD01318138	Acide 3,5-difluorophényl-boronique	C ₆ H ₅ BF ₂ O ₂	157,91
MFCD01318165	Acide (2-méthylthio)phényl-boronique	C ₇ H ₉ BO ₂ S	168,02
MFCD01319013	Acide 5-indolyl-boronique	C ₈ H ₈ BN ₂ O ₂	160,97

- Les acides boroniques décrits ci-dessus (295 μmol) sont distribués dans 4 réacteurs filtrants d'un miniblock Bohdan 48 puits, puis on ajoute successivement une solution de 0,1 g de 3-iodo-5-(N-tert-butoxycarbonyl-2-

méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle dans 2 ml de diméthylformamide, 0,32 ml d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 4,3 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium (0). Après fermeture des réacteurs, les mélanges réactionnels ainsi obtenus sont agités à une température voisine de 105°C pendant 20 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, les mélanges réactionnels sont filtrés puis dilués avec 2 ml d'acétate d'éthyle et 2 ml d'eau chacun, agités et décantés. Les phases organiques sont séparées (automate Myriad Allex) et pour chaque échantillon ainsi obtenu, un prélèvement de 15 µl est analysé par LC/MS, puis ils sont concentrés à sec sous pression réduite (évaporateur centrifuge Genevac HT8) à une température voisine de 40°C. Les résidus sont dissous dans du diméthylsulfoxyde de sorte à avoir des concentrations de 0,1 mg/µl et les solutions correspondantes sont purifiées par LCMS (conditions B). Après purification par LC/MS, les fractions contenant les produits attendus sont concentrées à sec sous pression réduite (évaporateur centrifuge Genevac HT8) à une température voisine de 40°C et les résidus sont pesés (Mettler Toledo Automated Workstation LA200), dissous à une concentration de 10 mM dans le diméthylsulfoxyde (Zinsser) puis analysés par LC/MS. Les fractions contenant les produits attendus de pureté satisfaisante sont réunies et un prélèvement de 10 µl dilué dans 10 µl de diméthylsulfoxyde est analysé par LC/MS. Les composés suivants ont été isolés et caractérisés par leur temps de rétention (Tr) et pic moléculaire en Spectrométrie de Masse.

Exemple	Nom	PM	Formule	pureté UV	Tr (min.)	ion moléculaire détecté
101	N-[3-(3,5-bis-trifluorométhylphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide	563	C22H15F6N3O4S2	96	4,53	564
102	N-[3-(3,5-difluorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide	463	C20H15F2N3O4S2	90	4,08	464
103	2-méthylsulfonyl-N-[3-(2-méthylsulfonylphényl)-1H-indazol-5-yl]benzène-sulfonamide	473	C21H19N3O4S3	91	3,87	474
104	N-[3-(1H-indol-5-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide	466	C22H18N4O4S2	93	3.66	467

Exemple 105 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-o-tolyl-1H-indazol-5-yl)benzène-sulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-o-tolyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être préparé comme décrit dans les exemples 101-104 à partir de 40,1 mg d'acide o-tolyl-boronique (chauffage pendant 4 heures). On obtient ainsi 9,3 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-o-tolyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide en solution dans le diméthylsulfoxyde à 10 mM (C21H19N3O4S2 ; poids moléculaire 441,53 ; Analyse LC/MS : pureté UV : 93 % ; Tr analytique : 3,93 min ; m/z théorique : 441 ; ion moléculaire détecté : 442).

Exemples 106-159 : Préparation d'une librairie de 54 N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)sulfonamides

Préparation de 54 solutions de différents chlorures de sulfonyle RSO₂Cl :

Les 54 réactifs (lignes de 1 à 54 de la Table 2) sont pesés puis dilués dans du tétrahydrofurane (THF) ou de la N-méthyl pyrrolidone (NMP) de façon à obtenir des solutions prêtes à l'emploi titrant 0.166 mol/litre.

Tableau 2 : réactifs utilisés

	NOM	Formule	Poids Moléculaire	Solvant
1	Chlorure de naphthalene-1-sulfonyl	C ₁₀ H ₇ ClO ₂ S	226.00	THF
2	Chlorure de dansyle	C ₁₂ H ₁₂ ClNO ₂ S	269.75	NMP
3	Chlorure de naphthalene-2-sulfonyl	C ₁₀ H ₇ ClO ₂ S	226.68	THF
4	Chlorure de 2-trifluorométhylbenzènesulfonyl	C ₇ H ₄ ClF ₃ O ₂ S	244.62	THF
5	Chlorure de thiophène-2-sulfonyl	C ₄ H ₃ ClO ₂ S ₂	182.65	THF
6	Chlorure de quinoléine-8-sulfonyl	C ₉ H ₆ ClNO ₂ S	227.67	NMP
7	Chlorure de benzènesulfonyl	C ₆ H ₅ ClO ₂ S	176.62	THF
8	Chlorure de 2-nitrobenzènesulfonyl	C ₆ H ₄ ClNO ₄ S	221.62	THF
9	Chlorure de 2,4,6-triisopropylbenzènesulfonyl	C ₁₅ H ₂₃ ClO ₂ S	302.86	THF
10	Chlorure de 2-mésitylènesulfonyl	C ₉ H ₁₁ ClO ₂ S	218.70	THF
11	Chlorure de 4-bromobenzènesulfonyl	C ₆ H ₄ BrClO ₂ S	255.52	THF
12	Chlorure de 4-fluorobenzènesulfonyl	C ₆ H ₄ ClFO ₂ S	194.61	THF
13	Chlorure de N-acétylsulfanilyl	C ₈ H ₈ ClNO ₃ S	233.67	NMP
14	Chlorure de 4-nitrobenzènesulfonyl	C ₆ H ₄ ClNO ₄ S	221.62	THF
15	Chlorure de 4-méthoxybenzènesulfonyl	C ₇ H ₇ ClO ₃ S	206.65	THF
16	Chlorure de 4- <i>tert</i> .butylbenzènesulfonyl	C ₁₀ H ₁₃ ClO ₂ S	232.73	THF
17	Chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyl	C ₇ H ₇ ClO ₂ S	190.65	THF
18	Chlorure d'isopropanesulfonyl	C ₃ H ₇ ClO ₂ S	142.60	THF
19	Chlorure de méthanesulfonyl	CH ₃ ClO ₂ S	114.55	THF
20	Chlorure de phényl-méthanesulfonyl	C ₇ H ₇ ClO ₂ S	190.65	THF
21	Chlorure de 2-vinylbenzène-sulfonyl	C ₈ H ₇ ClO ₂ S	202.66	THF
22	Chlorure d'éthanesulfonyl	C ₂ H ₅ ClO ₂ S	128.58	THF
23	Chlorure de 1-propanesulfonyl	C ₃ H ₇ ClO ₂ S	142.60	THF
24	Chlorure de 1-butanesulfonyl	C ₄ H ₉ ClO ₂ S	156.63	THF
25	Chlorure de 3-trifluorométhylbenzènesulfonyl	C ₇ H ₄ ClF ₃ O ₂ S	244.62	THF
26	Chlorure de 2,5-diméthoxybenzènesulfonyl	C ₈ H ₉ ClO ₄ S	236.67	THF
27	Chlorure de 2-méthylbenzènesulfonyl	C ₇ H ₇ ClO ₂ S	190.65	THF
28	Acide 3-(chlorosulfonyl)benzoïque	C ₇ H ₅ ClO ₄ S	220.63	THF
29	Chlorure de 2-fluorobenzènesulfonyl	C ₆ H ₄ ClFO ₂ S	194.61	THF
30	Chlorure de 5-chlorothiophène-2-sulfonyl	C ₄ H ₂ Cl ₂ O ₂ S ₂	217.09	THF

31	3-CHLOROBENZENESULFONYL CHLORIDE	C6H4Cl2O2S	211.07	THF
32	3,5-DICHLOROBENZENESULFONYL CHLORIDE	C6H3Cl3O2S	245.51	THF
33	M-TOLUENESULFONYL CHLORIDE	C7H7ClO2S	190.65	THF
34	2-BROMOBENZENESULFONYL CHLORIDE	C6H4BrClO2S	255.52	THF
35	2-(BENZOYLAMINOMETHYL)THIOPHENE-5-SULFONYLCHLORIDE	C12H10ClNO3S2	315.80	THF
36	3-BROMOBENZENESULFONYL CHLORIDE	C6H4BrClO2S	255.52	THF
37	2-(TRIFLUOROMETHOXY)BENZENESULFONYL CHLORIDE	C7H4ClF3O3S	260.62	THF
38	4-CYANOBENZENESULFONYL CHLORIDE	C7H4ClNO2S	201.63	THF
39	2-CYANOBENZENESULFONYL CHLORIDE	C7H4ClNO2S	201.63	THF
40	4-(N-BUTOXY)BENZENESULPHONYL CHLORIDE	C10H13ClO3S	248.73	THF
41	4-ACETAMIDO-3-CHLOROBENZENESULFONYL CHLORIDE	C8H7Cl2NO3S	268.12	NMP
42	BANSYL CHLORIDE	C18H24ClNO2S	353.91	THF
43	(-)-CAMPHOR-10-SULFONYL CHLORIDE	C10H15ClO3S	250.74	THF
44	BENZOFURAZAN-4-SULPHONYL CHLORIDE	C6H3ClN2O3S	218.62	THF
45	5-(ISOXAZOL-3YL)THIOPHENE-2-SULFONYL CHLORIDE	C7H4ClNO3S2	249.69	THF
46	2-NITRO-ALPHA-TOLUENESULFONYL CHLORIDE	C7H6ClNO4S	235.64	THF
47	3,4-DIFLUOROBENZENESULPHONYL CHLORIDE	C6H3ClF2O2S	212.60	THF
48	5-CHLORO-3-METHYLBENZO[B]THIOPHENE-2-SULFONYL CHLORIDE	C9H6Cl2O2S2	281.18	THF
49	3-CYANOBENZENESULFONYL CHLORIDE	C7H4ClNO2S	201.63	THF
50	4-METHYLSULFONYLBENZENESULFONYL CHLORIDE	C7H7ClO4S2	254.71	THF
51	3-METHOXYBENZENESULPHONYL CHLORIDE	C7H7ClO3S	206.65	THF
52	3-PHENYLBENZENESULFONYLCHLORIDE	C12H9ClO2S	252.72	THF
53	3,5-DIFLUOROBENZENESULFONYL CHLORIDE	C6H3ClF2O2S	212.60	THF
54	2-AMINO-3,5-DICHLORO PHENYLSULFONYL CHLORIDE	C6H4Cl3NO2S	260.53	NMP

Mise en place des réactions :

A l'aide d'un automate de laboratoire 336µL de pyridine sont distribués dans 71 réacteurs filtrants (ACT496, Advanced Chem Tech) contenant chacun 50µmol de 5-amino-3-phenyl-1H-indazole dans le THF (1.5 ml). Les
5 mélanges réactionnels ainsi obtenus sont agités et refroidis à 0°C puis on y ajoute 301 µL de chacune des solutions de dérivés sulfonylés décrites ci-dessus.

Tout en maintenant l'agitation pendant 16 heures, on laisse la température remonter à 20°C, puis on filtre les milieux réactionnels. Les filtrats sont
10 évaporés à sec, puis les résidus d'évaporation sont repris par 500 µl de DMSO chacun puis agités pendant 1 heure. Pour chaque échantillon en solution dans le DMSO ainsi obtenu, un prélèvement de 15 µL est analysé par LC/MS puis, les solutions résiduelles sont purifiées par LCMS (conditions A). Après purification par LC/MS, les fractions contenant les composés
15 cherchés sont (éventuellement réunies) évaporées à sec (évaporateur centrifuge Savant AES 2000 ou Genevac HT8), pesées (Mettler Toledo Automated Workstation LA200), diluées à 10 mM dans le DMSO (Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical). Chaque solution obtenue est analysée par LC/MS.

20 Les composés suivants, ont été isolés et caractérisés par leur temps de rétention et pic moléculaire en Spectrométrie de Masse.

Exemple	NOM	PM	Formule	Pureté UV	Tr (min)	ion moléculaire détecté
106	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-naphthalène-1-sulfonamide	399.47	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	100	3.95	400.24
107	5-Diméthylamino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-naphthalène-1-sulfonamide	442.54	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	92.35	3.75	443.29
108	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-naphthalène-2-sulfonamide	399.47	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	96.48	3.99	400.25
109	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-2-trifluorométhyl-benzènesulfonamide	417.41	C ₂₀ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S	100	3.94	418.22
110	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-thiophène-2-sulfonamide	355.44	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂	92.63	3.68	356.19
111	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-quinoléine-8-sulfonamide	400.46	C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	90.41	3.75	401.24
112	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	349.41	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	92.84	3.72	350.25
113	2-Nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	394.41	C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	92.19	3.81	395.22
114	2,4,6-Triisopropyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	475.65	C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₂ S	73.77	4.8	476.35
115	2,4,6-Triméthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	391.49	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	100	4.11	392.26
116	4-Bromo-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	428.31	C ₁₉ H ₁₄ BrN ₃ O ₂ S	100	4.01	428.11
117	4-Fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	367.40	C ₁₉ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S	100	3.8	368.23
118	N-[4-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)sulfamoyl]-phényl]-acétamide	406.46	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	96.71	3.36	407.23
119	4-Nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	394.41	C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	96.64	3.85	395.21
120	4-Méthoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	379.44	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	100	3.72	380.23

121	4- <i>tert</i> -Butyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	405.52	C23H23N3O2S	94.05	4.22	406.28
122	4-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	363.44	C20H17N3O2S	100	3.84	364.25
123	1-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-éthanesulfonamide	315.39	C16H17N3O2S	100	3.54	316.24
124	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide	287.34	C14H13N3O2S	100	3.29	288.20
125	1-Phényl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide	363.44	C20H17N3O2S	95.77	3.81	364.25
126	(E)-2-Phényl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-éthylènesulfonamide	375.45	C21H17N3O2S	96.89	3.88	376.23
127	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-éthanesulfonamide	301.37	C15H15N3O2S	100	3.4	302.21
128	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-propanesulfonamide	315.39	C16H17N3O2S	100	3.58	316.25
129	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-butanesulfonamide	329.42	C17H19N3O2S	100	3.74	330.26
130	3-Trifluorométhyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	417.41	C20H14F3N3O2S	100	4.02	418.20
131	2,5-Diméthoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	409.46	C21H19N3O4S	100	3.73	410.24
132	2-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	363.44	C20H17N3O2S	100	3.83	364.25
133	Acide 3-(3-phényl-1H-indazol-5-yl-sulfamoyl)-benzoïque	393.42	C20H15N3O4S	93.37	3.42	394.21
134	2-Fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	367.40	C19H14FN3O2S	100	3.75	368.23
135	5-Chloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-thiophène-2-sulfonamide	389.88	C17H12ClN3O2S2	100	3.98	390.15
136	3-Chloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	383.86	C19H14ClN3O2S	100	3.94	384.18

137	3,5-Dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	418.30	C19H13Cl2N3O2S	100	4.21	418.13
138	3-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	363.44	C20H17N3O2S	100	3.84	364.25
139	2-Bromo-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	428.31	C19H14BrN3O2S	100	3.87	428.11
140	N-[5-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)sulfamoyl]-thiophène-2-ylméthyl]-benzamide	488.59	C25H20N4O3S2	100	3.72	489.20
141	3-Bromo-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	428.31	C19H14BrN3O2S	96.49	3.97	428.12
142	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonamide	433.41	C20H14F3N3O3S	96.55	3.99	434.20
143	4-Cyano-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	374.42	C20H14N4O2S	100	3.74	375.22
144	2-Cyano-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	374.42	C20H14N4O2S	69.03	3.67	375.23
145	4-Butoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	421.52	C23H23N3O3S	95.16	4.27	422.27
146	N-[2-Chloro-4-(3-phényl-1H-indazol-5-yl-sulfamoyl)-phényl]-acétamide	440.91	C21H17ClN4O3S	100	3.57	441.21
147	5-Dibutylamino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-naphthalène-1-sulfonamide	526.70	C31H34N4O2S	97	4.56	527.32
148	C-(7,7-Diméthyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-yl)-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide	423.53	C23H25N3O3S	94.77	3.95	424.29
149	N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzo[1,2,5]oxadiazole-4-sulfonamide	391.41	C19H13N5O3S	96.86	3.77	392.20
150	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-(5-isoxazol-3-yl-thiophène)-2-sulfonamide	422.48	C20H14N4O3S2	93.42	3.78	423.16

151	C-(2-Nitro-phényl)-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide	408.44	C20H16N4O4S	96.32	3.77	409.23
152	3,4-Difluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	385.39	C19H13F2N3O2S	96.53	3.9	386.19
153	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-(5-chloro-3-méthylbenzo[b]thiophène)-2-sulfonamide	453.97	C22H16ClN3O2S2	96.36	4.33	454.15
154	3-Cyano-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	374.42	C20H14N4O2S	96.71	3.71	375.22
155	4-Méthanesulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	427.50	C20H17N3O4S2	100	3.55	428.18
156	3-Méthoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	379.44	C20H17N3O3S	100	3.78	380.23
157	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-biphényl-3-sulfonamide	425.51	C25H19N3O2S	94.46	4.16	426.23
158	3,5-Difluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	385.39	C19H13F2N3O2S	100	3.93	386.20
159	2-Amino-4,6-dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	433.32	C19H14Cl2N4O2S	100	4.02	433.15

Exemple 160 : 4-Trifluorométhoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzène-sulfonamide

Le 4-trifluorométhoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être préparé comme décrit dans la librairie des exemples 106-159 au départ de chlorure de 4-trifluorométhoxyphénylsulfonate et de 5-amino-2-phényl-1H-indazole.

Exemples 161-225 : Préparation d'une librairie de 65 N-(3-aryl-1H-indazol-5-yl)- 2-méthylsulfonylbenzènesulfonamides :

Préparation des réactifs :

On prépare une solution de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle dans le diméthylformamide de façon à obtenir une concentration de 99 mM.

Les 65 acides boroniques suivants (Tableau 3) sont pesés et dilués dans le diméthylformamide de façon à obtenir une solution de concentration 1.47 mM.

Tableau 3

	Identifiant	Nom	Formule	poids moléculaire
1	MFCD00002104	acide 4-bromophenyl-boronique	C ₆ H ₆ BBrO ₂	200.83
2	MFCD00007193	acide 3-nitrophenyl-boronique	C ₆ H ₆ BNO ₄	166.93
3	MFCD00013930	acide 2,4-dichlorophenyl-boronique	C ₆ H ₅ BCl ₂ O ₂	190.82
4	MFCD00039138	acide 4-tolyl-boronique	C ₇ H ₉ BO ₂	135.96
5	MFCD00040198	acide 3-methylphenyl-boronique	C ₇ H ₉ BO ₂	135.96
6	MFCD00042703	acide n-(5-diméthyleamino-1-naphthalenesulfonyl)-3-aminobenzene-boronique	C ₁₈ H ₁₉ BN ₂ O ₄ S	370.24
7	MFCD00051800	acide 3-chloro-4-fluorobenzene-boronique	C ₆ H ₅ BClFO ₂	174.37
8	MFCD00051935	acide 3,5-dichlorophenyl-boronique	C ₆ H ₅ BCl ₂ O ₂	190.82
9	MFCD00092336	acide 4-dibenzofuran-boronique	C ₁₂ H ₉ BO ₃	212.01
10	MFCD00093311	acide 4-biphenyl-boronique	C ₁₂ H ₁₁ BO ₂	198.03
11	MFCD00093312	acide 4-phenoxyphenyl-boronique	C ₁₂ H ₁₁ BO ₃	214.03
12	MFCD00093410	acide 4-(methylthio)phenyl-boronique	C ₇ H ₉ BO ₂ S	168.02
13	MFCD00136929	acide 2-biphenyl-boronique	C ₁₂ H ₁₁ BO ₂	198.03
14	MFCD00151850	acide 2-thiophene-boronique	C ₄ H ₅ BO ₂ S	127.96
15	MFCD00151854	acide 3-(trifluorométhyl)phenyl-boronique	C ₇ H ₆ BF ₃ O ₂	189.93
16	MFCD00151855	acide 4-(trifluorométhyl)benzene-boronique	C ₇ H ₆ BF ₃ O ₂	189.93
17	MFCD00161354	acide 3-chlorophenyl-boronique	C ₆ H ₆ BClO ₂	156.38
18	MFCD00161359	acide 3-methoxyphenyl-boronique	C ₇ H ₉ BO ₃	151.96
19	MFCD00185689	acide 3,5-diméthylphenyl-boronique	C ₈ H ₁₁ BO ₂	149.98
20	MFCD00236019	acide benzo[b]furane-2-boronique	C ₈ H ₇ BO ₃	161.95
21	MFCD00236030	acide 5-chlorothiophene-2-boronique	C ₄ H ₄ BClO ₂ S	162.4
22	MFCD00236042	acide 3-fluorophenyl-boronique	C ₆ H ₆ BFO ₂	139.92
23	MFCD00236047	acide 2-methoxyphenyl-boronique	C ₇ H ₉ BO ₃	151.96
24	MFCD00239386	acide 3-bromophenyl-boronique	C ₆ H ₆ BBrO ₂	200.83

25	MFCD00239441	acide 4-vinylphenyl-boronique	C8H9BO2	147.97
26	MFCD00274219	acide 3-ethoxyphenyl-boronique	C8H11BO3	165.98
27	MFCD00674012	acide 2-chlorophenyl-boronique	C6H6BClO2	156.38
28	MFCD00674013	acide 2-fluorophenyl-boronique	C6H6BFO2	139.92
29	MFCD00674027	acide 2-ethoxyphenyl-boronique	C8H11BO3	165.98
30	MFCD00674028	acide 4-ethoxyphenyl-boronique	C8H11BO3	165.98
31	MFCD00792672	acide 4-(hydroxymethyl)phenyl-boronique	C7H9BO3	151.96
32	MFCD00807405	acide 3,4-difluorobenzene-boronique	C6H5BF2O2	157.91
33	MFCD00859377	acide 4-ethylphenyl-boronique	C8H11BO2	149.98
34	MFCD00994627	acide (3-fluoro-4-benzyloxyphenyl)-boronique	C13H12BFO3	246.04
35	MFCD01009694	acide (3,4-dimethylphenyl)-boronique	C8H11BO2	149.98
36	MFCD01009695	acide 3,4-methylenedioxyphenyl-boronique	C7H7BO4	165.94
37	MFCD01009697	acide 4- <i>tert</i> -butylbenzene-boronique	C10H15BO2	178.04
38	MFCD01074574	acide 3,4-dimethoxyphenyl-boronique	C8H11BO4	181.98
39	MFCD01074590	acide 2,4-dimethoxyphenyl-boronique	C8H11BO4	181.98
40	MFCD01074603	acide (3-hydroxyphenyl)-boronique	C6H7BO3	137.93
41	MFCD01074614	acide (4-isopropylphenyl)-boronique	C9H13BO2	164.01
42	MFCD01074628	acide 4-hydroxybenzene-boronique	C6H7BO3	137.93
43	MFCD01074634	acide (3-isopropylphenyl)-boronique	C9H13BO2	164.01
44	MFCD01074640	acide 3-amino-4-methylbenzene-boronique	C7H10BNO2	150.97
45	MFCD01074646	acide 3,4-dichlorophenyl-boronique	C6H5BCl2O2	190.82
46	MFCD01074648	acide 4-(trifluoromethoxy)benzene-boronique	C7H6BF3O3	205.93
47	MFCD01074667	acide 4-acetylphenyl-boronique	C8H9BO3	163.97
48	MFCD01075703	acide 2,3-dichlorophenyl-boronique	C6H5BCl2O2	190.82
49	MFCD01075705	acide (4-benzyloxyphenyl)-boronique	C13H13BO3	228.05
50	MFCD01075707	acide 2-fluorobiphenyl-4-boronique	C12H10BFO2	216.02
51	MFCD01075725	acide 3,5-dibromophenyl-boronique	C6H5BBr2O2	279.72
52	MFCD01318110	acide 4-bromo-2-fluorobenzene-boronique	C6H5BBrFO2	218.82
53	MFCD01318146	acide 4-(ethylthiophenyl)-boronique	C8H11BO2S	182.05
54	MFCD01318183	acide 2,3,4-trimethoxyphenyl-boronique	C9H13BO5	212.01
55	MFCD01318966	acide 5-chloro-2-methoxyphenyl-boronique	C7H8BClO3	186.4
56	MFCD01318968	acide 4-cyanophenyl-boronique	C7H6BNO2	146.94
57	MFCD01318998	acide 2,4-difluorophenyl-boronique	C6H5BF2O2	157.91
58	MFCD01319014	acide 4-iodophenyl-boronique	C6H6BIO2	247.82
59	MFCD01320697	acide 3-(trifluoromethoxy)benzene-boronique	C7H6BF3O3	205.93

60	MFCD01630820	acide [(4-methylsulfonyl)phenyl]-boronique	C7H9BO4S	200.02
61	MFCD01863170	acide 2,3-difluorophenyl-boronique	C6H5BF2O2	157.91
62	MFCD01863524	acide 2,3-dimethylbenzene-boronique	C8H11BO2	149.98
63	MFCD01863527	acide (4-fluoro-3-methylphenyl)-boronique	C7H8BFO2	153.95
64	MFCD02683107	acide 4-chloro- <i>o</i> -toluene-boronique	C7H8BClO2	170.4
65	MFCD02683115	acide 3-fluoro-4-methylbenzene-boronique	C7H8BFO2	153.95

Mise en place des réactions :

- On dispose 65 réacteurs en verre fritté sur deux blocs de réaction Miniblocks (Mettler-Toledo, Viroflay, France) dans chacun desquels on distribue 1,75 ml de la solution de 3-iodo-5-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle préparée plus haut à l'aide d'un automate de dilution Zinsser (Zinsser Analytical, Francfort, Allemagne). Ensuite on ajoute 200µl de chaque solution d'acide boronique décrit plus haut (Tableau 3) puis 320 µl d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Une suspension de tétrakis(triphényl-phosphine) palladium (0) dans le diméthylformamide est ensuite distribuée (50 µl par puits) puis les réacteurs sont fermés et chauffés à une température voisine de 105°C à l'aide d'une jaquette chauffante adaptée (Mettler-Toledo, Viroflay, France). Après une nuit à cette température, les mélanges réactionnels sont filtrés à chaud dans des portoirs de collecte adaptés (Mettler-Toledo, Viroflay, France) équipés de tubes à hémolyse 75x100mm puis après retour à température ambiante, chaque milieu réactionnel est dilué avec 2 ml d'acétate d'éthyle, transféré dans un tube 13x100mm pour l'extraction liquide-liquide (Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical, Francfort, Allemagne). La séquence d'extraction suivante est appliquée deux fois à chaque milieu réactionnel: addition de 2 ml d'eau distillée, mélange, décantation, prélèvement de la phase aqueuse qui est remise dans son tube d'origine. A l'issue de ces opérations, les extraits organiques sont transférés (Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical, Francfort, Allemagne) dans des tubes préalablement tarés (AWS LA200, Mettler-Toledo, Viroflay, France); avant évaporation, 10 µl de chaque extrait organique sont transférés (Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical, Francfort, Allemagne) dans une plaque de microtitration et dilués par 40 µl de diméthylsulfoxyde, constituant ainsi 65 échantillons bruts utilisés pour l'analyse LC/MS. Les tubes tarés contenant les extraits organiques sont

finalement évaporés à sec (évaporateur centrifuge Genevac HT8 ou Savant) fournissant ainsi les échantillons bruts. Avant purification, les échantillons sont préparés de la façon suivante : chaque échantillon est solubilisé dans 1 ml de diméthylsulfoxyde, filtré dans une plaque filtrante. Les filtrats sont alors répartis en deux puits de 500 µl chacun et soumis à la purification par LC/MS (conditions B).

Après purification par LC/MS, les fractions contenant les composés recherchés sont (éventuellement réunies) évaporées à sec (évaporateur centrifuge Savant AES 2000 ou Genevac HT8), pesées (Mettler Toledo Automated Workstation LA200), diluées à 10 mM dans le diméthylsulfoxyde (Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical). Chaque solution obtenue est analysée par LC/MS. Les composés suivants, ont été isolés et caractérisés par leur temps de rétention et pic moléculaire en Spectrométrie de Masse.

exemple	NOM	PM	Formule	Pureté UV	Tr (min)	ion moléculaire détecté
161	N-[3-(4-Bromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	506.40	C ₂₀ H ₁₆ BrN ₃ O ₄ S ₂	100	4.14	506.12
162	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3-nitro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	472.50	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₆ S ₂	100	3.90	473.21
163	N-[3-(2,4-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	496.40	C ₂₀ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₄ S ₂	87	4.11	496.14
164	2-Méthanesulfonyl-N-(3- <i>p</i> -tolyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	441.53	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄ S ₂	94.02	3.96	442.25
165	2-Méthanesulfonyl-N-(3- <i>m</i> -tolyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	441.53	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄ S ₂	100	3.96	442.24
166	N-[3-[5-(2-Méthanesulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl]-5-diméthylamino-naphthalène-1-sulfonamide	675.80	C ₃₂ H ₂₉ N ₅ O ₆ S ₃	93.74	3.80	676.2
167	N-[3-(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	479.93	C ₂₀ H ₁₅ ClFN ₃ O ₄ S ₂	82.48	4.12	480.17
168	N-[3-(3,5-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	496.39	C ₂₀ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₄ S ₂	100	4.43	496.14

169	N-(3-(Dibenzofuran-4-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	517.58	C26H19N3O5S2	51.3	4.23	518.21
170	N-(3-Biphényl-4-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	503.60	C26H21N3O4S2	100	4.32	504.25
171	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-phénoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	519.60	C26H21N3O5S2	100	4.29	520.23
172	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-méthylsulfonyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	473.60	C21H19N3O4S3	100	3.99	474.22
173	N-(3-Biphényl-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	503.60	C26H21N3O4S2	100	4.07	504.25
174	2-Méthanesulfonyl-N-(3-thiophène-2-yl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	433.53	C18H15N3O4S3	100	3.79	434.19
175	N-[3-(3-Trifluorométhyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	495.50	C21H16F3N3O4S2	96.66	4.16	496.21
176	N-[3-(4-Trifluorométhyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	495.50	C21H16F3N3O4S2	100	4.17	496.21
177	N-[3-(3-Chloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	461.95	C20H16ClN3O4S2	100	4.06	462.19
178	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3-méthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	457.53	C21H19N3O5S2	96.37	3.84	458.24
179	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3,5-diméthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	455.55	C22H21N3O4S2	100	4.11	456.27
180	N-(3-Benzofuran-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	467.52	C22H17N3O5S2	100	4.05	468.22
181	N-[3-(5-Chloro-thiophène-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	467.97	C18H14ClN3O4S3	96.06	4.16	468.15
182	N-[3-(3-Fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	445.49	C20H16FN3O4S2	100	3.90	446.22
183	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(2-méthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	457.53	C21H19N3O5S2	88.85	3.75	458.24

184	N-[3-(3-Bromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	506.40	C20H16BrN3O4S2	100	4.12	506.13
185	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-vinyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	453.54	C22H19N3O4S2	100	4.05	454.25
186	N-[3-(3-Éthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	471.55	C22H21N3O5S2	100	3.97	472.25
187	N-[3-(2-Chloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	461.95	C20H16ClN3O4S2	100	3.84	462.19
188	N-[3-(2-Fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	445.49	C20H16FN3O4S2	100	3.78	446.23
189	N-[3-(2-Éthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	471.55	C22H21N3O5S2	100	3.86	472.25
190	N-[3-(4-Éthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	471.55	C22H21N3O5S2	100	3.95	472.26
191	N-[3-(4-Hydroxyméthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	457.53	C21H19N3O5S2	84.92	3.30	458.23
192	N-[3-(3,4-Difluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	463.48	C20H15F2N3O4S2	100	4.00	464.22
193	N-[3-(4-Ethyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	455.55	C22H21N3O4S2	95.74	4.12	456.27
194	N-[3-(4-Benzoyloxy-3-fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	551.61	C27H22FN3O5S2	100	4.29	552.22
195	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	455.55	C22H21N3O4S2	94.09	4.08	456.27
196	N-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	471.51	C21H17N3O6S2	100	3.75	472.21
197	N-[3-(4- <i>tert</i> -Butyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	483.61	C24H25N3O4S2	100	4.38	484.29

198	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3,4-diméthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	487.55	C22H21N3O6S2	100	3.62	488.25
199	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(2,4-diméthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	487.55	C22H21N3O6S2	96.96	3.74	488.25
200	N-[3-(3-Hydroxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	443.50	C20H17N3O5S2	96.2	3.48	444.22
201	N-[3-(4-Isopropyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	469.58	C23H23N3O4S2	100	4.26	470.28
202	N-[3-(4-Hydroxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	443.50	C20H17N3O5S2	92.7	3.39	444.22
203	N-[3-(3-Isopropyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	469.58	C23H23N3O4S2	100	4.24	470.28
204	N-[3-(3-Amino-4-méthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	456.54	C21H20N4O4S2	95.71	3.07	457.25
205	N-[3-(3,4-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	496.39	C20H15Cl2N3O4S2	100	4.33	496.15
206	N-[3-(4-Trifluorométhoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	511.50	C21H16F3N3O5S2	96.28	4.25	512.2
207	N-[3-(4-Acétyle-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	469.54	C22H19N3O5S2	67.65	3.68	470.23
208	N-[3-(2,3-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	496.39	C20H15Cl2N3O4S2	100	4.01	496.14
209	N-[3-(4-Benzoyloxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	533.62	C27H23N3O5S2	69.31	4.24	534.24
210	N-[3-(2-Fluoro-biphényl-4-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	521.59	C26H20FN3O4S2	100	4.38	522.23
211	N-[3-(3,5-Dibromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	585.30	C20H15Br2N3O4S2	96.31	4.53	584

212	N-[3-(4-Bromo-2-fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	524.39	C20H15BrFN3O4S2	95.83	4.10	524.11
213	N-[3-(4-Ethylsulfonyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	487.62	C22H21N3O4S3	100	4.15	488.23
214	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	517.58	C23H23N3O7S2	96.8	3.69	518.24
215	N-[3-(5-Chloro-2-méthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	491.97	C21H18ClN3O5S2	96.88	4.01	492.18
216	N-[3-(4-Cyano-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	452.51	C21H16N4O4S2	91.57	3.78	453.23
217	N-[3-(2,4-Difluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	463.48	C20H15F2N3O4S2	100	3.87	464.21
218	N-[3-(4-Iodo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	553.40	C20H16IN3O4S2	64.54	4.24	554.08
219	N-[3-(3-Trifluorométhoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	511.50	C21H16F3N3O5S2	84.36	4.20	512.19
220	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-méthanesulfonyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	505.59	C21H19N3O6S3	100	3.51	506.19
221	N-[3-(2,3-Difluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	463.48	C20H15F2N3O4S2	100	3.85	464.21
222	N-[3-(4-Fluoro-3-méthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	459.52	C21H18FN3O4S2	90.18	4.03	460.23
223	N-[3-(3-Benzoyloxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	533.62	C27H23N3O5S2	100	4.29	534.24
224	N-[3-(3-Fluoro-4-méthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	459.52	C21H18FN3O4S2	100	4.07	460.23
225	N-[3-(2,5-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	496.39	C20H15Cl2N3O4S2	89.45	4.07	496.14

Analyse par LC/MS :

Les analyses LC/MS ont été réalisées sur un appareil Micromass modèle LCT relié à un appareil HP 1100. L'abondance des produits a été mesurée à l'aide d'un détecteur à barrette de diodes HP G1315A sur une gamme d'onde
5 de 200-600 nm et un détecteur à dispersion de lumière Sedex 65. L'acquisition des spectres de masses Mass spectra a été réalisée sur une gamme de 180 à 800. Les données ont été analysées en utilisant le logiciel Micromass MassLynx. La séparation a été effectuée sur une colonne Hypersil BDS C18, 3 µm (50 x 4,6 mm), en éluant par un gradient linéaire de 5 à 90 %
10 d'acétonitrile contenant 0,05 % (v/v) d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau contenant 0,05 % (v/v) TFA en 3,5 mn à un débit de 1 mL/mn. Le temps total d'analyse, incluant la période de rééquilibration de la colonne, est de 7 mn.

Purification par LC/MS ; conditions A :

Les produits ont été purifiés par LC/MS en utilisant un système Waters
15 FractionsLynx composé d'une pompe à gradient Waters modèle 600, d'une pompe de régénération Waters modèle 515, d'une pompe de dilution Waters Reagent Manager, d'un auto-injecteur Waters modèle 2700, de deux vannes Rheodyne modèle LabPro, d'un détecteur à barrette de diodes Waters modèle 996, d'un spectromètre de masse Waters modèle ZMD et d'un
20 collecteur de fractions Gilson modèle 204. Le système était contrôlé par du logiciel Waters FractionLynx. La séparation a été effectuée alternativement sur deux colonnes Waters Symmetry (C₁₈, 5 µm, 19 x 50 mm, référence catalogue 186000210), une colonne étant en cours de régénération par un mélange eau/acétonitrile 95/5 (v/v) contenant 0,07 % (v/v) d'acide
25 trifluoroacétique, pendant que l'autre colonne était en cours de séparation. L'élution des colonnes a été effectuée en utilisant un gradient linéaire de 5 à 95 % d'acétonitrile contenant 0,07% (v/v) d'acide trifluoroacétique dans l'eau contenant 0,07 % (v/v) d'acide trifluoroacétique, à un débit de 10 mL/mn. A la sortie de la colonne de séparation, un millièrne de l'effluent est séparé par un
30 LC Packing Accurate, dilué à l'alcool méthylique à un débit de 0,5 mL/mn et envoyé vers les détecteurs, à raison de 75 % vers le détecteur à barrette de diodes, et les 25 % restants vers le spectromètre de masse. Le reste de l'effluent (999/1000) est envoyé vers le collecteur de fractions où le flux est éliminé tant que la masse du produit attendu n'est pas détectée par le logiciel

FractionLynx. Les formules moléculaires des produits attendus sont fournies au logiciel FractionLynx qui déclenche la collecte du produit quand le signal de masse détecté correspond à l'ion $[M+H]^+$ et/ou au $[M+Na]^+$. Dans certains cas, dépendant des résultats de LC/MS analytique, quand un ion intense correspondant à $[M+2H]^{++}$ a été détecté, la valeur correspondant à la moitié de la masse moléculaire calculée ($MW/2$) est aussi fournie au logiciel FractionLynx. Dans ces conditions, la collecte est aussi déclenchée quand le signal de masse de l'ion $[M+2H]^{++}$ et/ou $[M+Na+H]^{++}$ sont détectés. Les produits ont été collectés en tube de verre tarés. Après collecte, les solvants ont été évaporés, dans un évaporateur centrifuge Savant AES 2000 ou Genevac HT8 et les masses de produits ont été déterminées par pesée des tubes après évaporation des solvants.

Purification par LC/MS ; conditions B :

Les produits ont été purifiés par chromatographie préparative couplée à une détection par spectrométrie de masse sur le système Waters piloté par le logiciel Mass Lynx pour la détection (mode électro-spray positif) complété par Fraction Lynx pour la collecte. La purification a été réalisée sur colonne X Terra[®] (phase greffée C₁₈ 5 µm) de 100 mm de longueur et 30 mm de diamètre. Le débit de l'éluant a été fixé à 20 ml/min. Soit on utilise un gradient eau/acétonitrile/acide trifluoroacétique à 0,05 % (v/v) dont la composition varie linéairement dans le temps de la façon suivante :

0 min	eau : 50 % (v/v)	acétonitrile : 50 % (v/v)
6 min	eau : 50 % (v/v)	acétonitrile : 50 % (v/v)
12 min	eau : 5 % (v/v)	acétonitrile : 95 % (v/v)
15 min	eau : 5 % (v/v)	acétonitrile : 95 % (v/v)

Soit on utilise un système isocratique composé de : eau 60 % (v/v)/ acétonitrile : 40 % (v/v) / Acide trifluoroacétique à 0,05 % (v/v).

Après collecte, les solvants ont été évaporés dans un évaporateur centrifuge Genevac HT8 et les masses de produits ont été déterminées par pesée des tubes après évaporation des solvants.

Exemple 226 : 2-méthanesulfonyl-benzènesulfonate de 3-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yle

- 200 mg d'acide 5-benzyloxy-1*H*-indazole-3-carboxylique sont mis en solution dans 2.5 ml de DMF puis on ajoute 140 µl de N, N'-diisopropylcarbodiimide.
- 5 La suspension est agitée une heure à température ambiante. L'acide ainsi activé est additionné goutte à goutte sur une solution de 80.4 mg de 1,2-phénylènediamine dans 0.5 ml de DMF. La suspension est agitée à température ambiante pendant 20 heures. La suspension est filtrée et le DMF est évaporé à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est purifié par
- 10 chromatographie flash (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 60 : 40). On recueille 434.7 mg d'un solide jaune qui est mis en suspension dans 5 ml d'éthanol. On ajoute ensuite 1 ml d'HCl 37 %. Le milieu est chauffé à 80°C pendant 18 heures. Le solvant est évaporé, le brut est repris par 20 ml d'acétate d'éthyle et 10 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium.
- 15 Après 10 minutes d'agitation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 1:1 ; R_f du produit attendu = 0.29). On recueille 101 mg d'un solide jaune pâle.

Analyses :

- 20 LC/MS : Tr = 3.28 min ; [M+H]⁺=341.26

- 82.5 mg de 3-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-5-benzyloxy-1*H*-indazole préparé précédemment sont mis en suspension dans 4 ml de méthanol puis on ajoute 1 ml de cyclohexane et 82.5 mg de palladium 10 % sur charbon. La suspension est portée à reflux pendant 8 heures. Le catalyseur est filtré sur
- 25 verre fritté rempli de célite puis le solvant est évaporé. On recueille 59.5 mg de 3-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-ol sous la forme d'une huile jaune.

Analyses :

LC/MS : Tr = 2.26 min ; [M+H]⁺=251.19

- 59.5 mg de 3-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-ol sont mis en solution
- 30 dans 3 ml de dichlorométhane puis on ajoute 35.1 mg de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle et 99 µl de triéthylamine. La solution est agitée pendant 24 heures à température ambiante. Après évaporation du solvant on purifie le brut réactionnel par chromatographie flash (éluant :

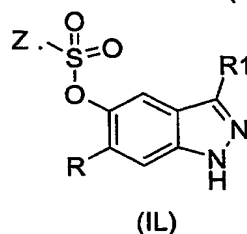
acétate d'éthyle/cyclohexane 60:40). On recueille 69.2 mg de 2-méthanesulfonyl-benzènesulfonate de 3-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yle sous la forme d'un solide blanc.

Analyses :

5 LC/MS : Tr = 2.82 min ; [M+H]⁺=469.07

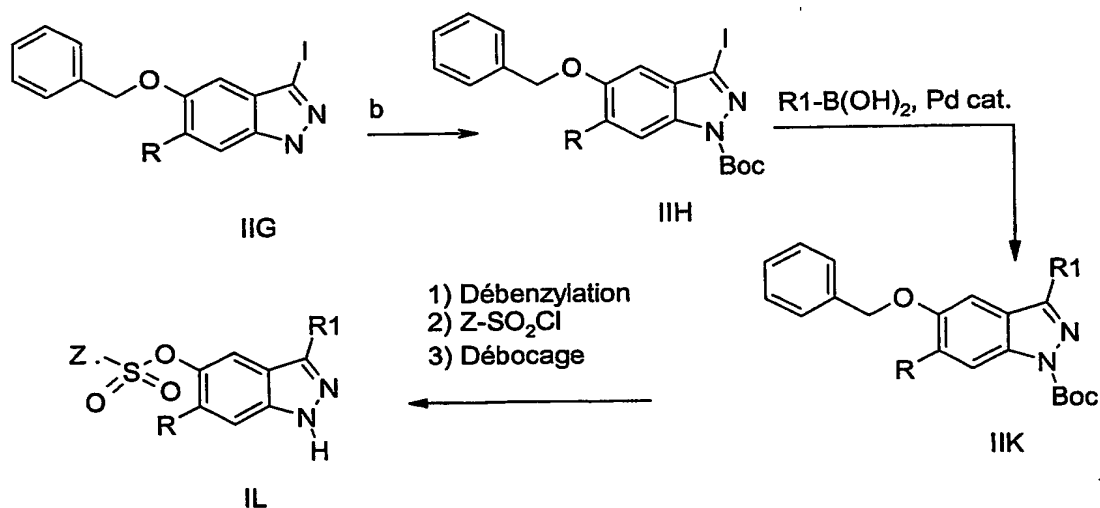
Exemples 227 à 232

Des composés de formule générale suivante (IL) :



10 pour lesquels Z et R1 ont la même signification que dans la formule (I), peuvent être préparés par protection de la position 1 de l'indazole (IIG) (étape b), couplage entre le dérivé iodé (IIH) et un acide boronique R1-B(OH)₂, (dans les exemples 227-232 : de l'acide indol-2-boronique), puis d'une débenzylation du produit de couplage (IIK), sa condensation sur un chlorure de sulfonyle Z-SO₂Cl et une déprotection du NH en position 1 sur l'indazole pour aboutir au produit (IL) attendu :

15



Exemple	Z	R1	Masse molaire (g/mol)
227	2-sulfonylméthyl-phénylsulfonyle	Indol-2-yle	467,52
228	phénylsulfonyle	Indol-2-yle	389,43
229	2,6-dichloro-phénylsulfonyle	Indol-2-yle	458,32
230	2-trifluorométhoxy-phénylsulfonyle	Indol-2-yle	473,43
231	3-fluoro-phénylsulfonyle	Indol-2-yle	407,42
232	2-thiénysulfonyle	Indol-2-yle	395,46

Détermination de l'activité des composés – Protocoles expérimentaux

1. FAK

- 5 L'activité inhibitrice des composés sur FAK est déterminée par une mesure de l'inhibition de l'autophosphorylation de l'enzyme en utilisant un test de fluorescence résolue dans le temps (HTRF).

L'ADNc complet de FAK humain, dont l'extrémité N-terminale a été marquée à l'histidine, a été cloné dans un vecteur d'expression baculovirus pFastBac HTc. La protéine a été exprimée et purifiée à environ 70% d'homogénéité.

- 10 L'activité kinase est déterminée en incubant l'enzyme (6.6 µg/ml) avec différentes concentrations de composé à tester dans un tampon 50 mM Hepes pH = 7,2, 10 mM MgCl₂, 100 µM Na₃VO₄, 15 µM d'ATP pendant 1 heure à 37°C. La réaction enzymatique est stoppée par l'addition de tampon Hepes pH = 7,0 contenant 0.4 mM KF, 133 mM EDTA, 0.1 % BSA et
- 15 le marquage est effectuée, pendant 1 à 2 heures à température ambiante, par l'addition dans ce tampon d'un anticorps anti-Histidine marqué avec XL665 et d'un anticorps monoclonal phosphospécifique de la tyrosine conjugué à du cryptate d'euporium (Eu-K). Les caractéristiques des deux fluorophores sont disponibles dans G. Mathis et al., Anticancer Research, 1997, 17, pages
- 20 3011-3014. Le transfert d'énergie entre le cryptate d'euporium excité vers le XL665 accepteur est proportionnel au degré d'autophosphorylation de FAK. Le signal de longue durée spécifique de XL-665 est mesuré dans un compteur de plaques Packard Discovery. Tous les essais sont effectués en double exemplaire et la moyenne des deux essais est calculée. L'inhibition de
- 25 l'activité d'autophosphorylation de FAK avec des composés de l'invention est

exprimée en pourcentage d'inhibition par rapport à un contrôle dont l'activité est mesurée en l'absence de composé test. Pour le calcul du % d'inhibition, le ratio [signal à 665 nm/signal à 620 nm] est considéré.

2. KDR

5 L'effet inhibiteur des composés est déterminé dans un test de phosphorylation de substrat par l'enzyme KDR *in vitro* par une technique de scintillation (plaque 96 puits, NEN).

Le domaine cytoplasmique de l'enzyme KDR humaine a été cloné sous forme de fusion GST dans le vecteur d'expression baculovirus pFastBac. La
10 protéine a été exprimée dans les cellules SF21 et purifiée à environ 60 % d'homogénéité.

L'activité kinase de KDR est mesurée dans 20 mM MOPS, 10 mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 2.5 mM EGTA, 10 mM b-glycérophosphate, pH = 7.2, en présence de 10 mM MgCl₂, 100 µM Na₃VO₄, 1 mM NaF. 10 µl du
15 composé sont ajoutés à 70 µl de tampon kinase contenant 100 ng d'enzyme KDR à 4°C. La réaction est lancée en ajoutant 20 µl de solution contenant 2 µg de substrat (fragment SH2-SH3 de la PLCγ exprimée sous forme de protéine de fusion GST), 2 µCi γ ³³P[ATP] et 2 µM ATP froid. Après 1 heure d'incubation à 37°C, la réaction est stoppée en ajoutant 1 volume (100 µl) de
20 200 mM EDTA. Le tampon d'incubation est retiré, et les puits sont lavés trois fois avec 300 µl de PBS. La radioactivité est mesurée dans chaque puits en utilisant un compteur de radioactivité Top Count NXT (Packard).

Le bruit de fond est déterminé par la mesure de la radioactivité dans quatre puits différents contenant l'ATP radioactif et le substrat seul.

25 Un contrôle d'activité totale est mesuré dans quatre puits différents contenant tous les réactifs (γ ³³P-[ATP], KDR et substrat PLCγ) mais en l'absence de composé.

L'inhibition de l'activité KDR avec le composé de l'invention est exprimée en pourcentage d'inhibition de l'activité contrôle déterminée en l'absence de
30 composé.

Le composé SU5614 (Calbiochem) (1 µM) est inclus dans chaque plaque comme contrôle d'inhibition.

3. Aurora2

L'effet inhibiteur de composés, vis-à-vis de la kinase Aurora2, est déterminé par un test de scintillation par radioactivité utilisant du nickel chélate.

Une enzyme Aurora2 recombinante complète, dont l'extrémité N-terminale a été marquée à l'histidine, a été exprimée dans *E. coli* et purifiée jusqu'à une qualité proche de l'homogénéité.

Le fragment C-terminal (Q1687-H2101) d'une NuMA (protéine Nucléaire qui s'associe avec l'Appareil Mitotique) exprimé dans *E. coli*, et dont l'extrémité N-terminale a été marquée à l'histidine, a été purifié par chromatographie au nickel chélate et utilisé comme substrat dans le test de la kinase Aurora2.

Pour déterminer l'activité kinase, le substrat NuMA est équilibré par chromatographie sur une colonne PD10 Pharmacia, dans un tampon (50 mM Tris-HCl, pH7.5, 50 mM NaCl, 10 mM MgCl₂) additionné de 10 % (v/v) de glycérol et de 0.05 % (w/v) de NP40.

L'activité kinase d'Aurora2 est mesurée par scintillation avec du nickel chélate (New England Nuclear, modèle SMP107). Chaque puits contient 100 µl de la solution suivante : 0.02 µM d'Aurora2 ; 0.5 µM de substrat NuMA ; 1 µM d'ATP additionné de 0.5 µCi d'ATP-[³³P]. Les solutions sont incubées pendant 30 minutes à 37°C. Le tampon du test est ensuite éliminé et les puits sont rincés deux fois avec 300 µl de tampon kinase. La radioactivité est mesurée dans chaque puits à l'aide d'un appareil Packard Model Top Count NXT.

Le bruit de fond est déduit de la mesure de radioactivité par mesure en double exemplaire dans des puits contenant de l'ATP radioactif seul contenant de la kinase tamponnée traitée de la même manière que les autres échantillons.

L'activité du contrôle est effectuée en mesurant en double exemplaire la radioactivité dans le mélange complet du test (ATP, Aurora2 et le substrat NuMA), en l'absence de composé test.

L'inhibition de l'activité de Aurora2 avec un composé de l'invention est exprimée en pourcentage d'inhibition de l'activité de contrôle en l'absence de composé test. De la staurosporine est ajoutée dans chaque plaque comme contrôle d'inhibition.

4. Src

L'inhibition de la kinase Src est évaluée par mesure de la phosphorylation du substrat cdc2 biotinylé (Pierce) détectée par fluorescence (DELFA) à l'aide d'un anticorps anti-phosphotyrosine marqué à l'Europium, dans des plaques 96 puits de Wallac. La protéine c-Src utilisée est une protéine humaine recombinante produite dans *Baculovirus*, comprenant les domaines SH3, SH2 et le domaine catalytique. L'enzyme, le substrat et les différentes concentrations de composés à tester sont disposés dans le puits dans un tampon Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM. La réaction est initiée par l'addition de 10 µM d'ATP. Après 60 minutes d'incubation à 30°C, la réaction est stoppée par addition d'EDTA à 75 mM. 50 µl sont prélevés dans chaque puits et transférés dans une plaque tapissée par de la streptavidine. Après une incubation de 30 minutes à 25°C, les puits sont lavés avec un tampon de lavage (Wallac) puis l'anticorps anti-phosphotyrosine (PY20-Europium [Perkin Elmer]) est ajouté sous un volume de 75 µl. La plaque est incubée 30 minutes à 25°C puis une solution « Enhancer » (Wallac) est ajoutée avant lecture de la fluorescence à l'aide d'un fluorimètre (Perkin Elmer). Le bruit de fond est évalué en triple exemplaire dans des puits contenant le substrat et l'anticorps en absence d'enzyme. L'activité de l'enzyme est mesurée (en triple exemplaire) dans les puits contenant tous les réactifs en absence de composé. L'inhibition de l'activité Src est exprimée en pourcentage d'inhibition de l'activité du contrôle déterminée en l'absence de composé. Le composé PP2 (Calbiochem) est inclus à différentes concentrations dans chaque expérience comme contrôle d'inhibition.

5. Tie2

La séquence codante de Tie2 humain correspondant aux acides aminés du domaine intracellulaire 776-1124 a été générée par PCR en utilisant le cDNA isolé de placenta humain comme modèle. Cette séquence a été introduite dans un vecteur d'expression *baculovirus* pFastBacGT sous forme de protéine de fusion GST.

L'effet inhibiteur des molécules est déterminé dans un test de phosphorylation de PLC par Tie2 en présence de GST-Tie2 purifiée à environ 80% d'homogénéité. Le substrat est composé des fragments SH2-SH3 de la PLC exprimée sous forme de protéine de fusion GST.

L'activité kinase de Tie2 est mesurée dans un tampon MOPS 20mM pH 7.2, contenant 10 mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 10 mM de glycérophosphate. Dans une plaque 96 puits FlashPlate maintenue sur glace, on dépose un mélange réactionnel composé de 70 µl de tampon kinase
5 contenant 100 ng d'enzyme GST-Tie2 par puits. Ensuite 10 µl de la molécule à tester diluée dans du DMSO à une concentration de 10 % maximum sont ajoutés. Pour une concentration donnée, chaque mesure est effectuée en quatre exemplaires. La réaction est initiée en ajoutant 20 µl de solution contenant 2 µg de GST-PLC, 2 µM d'ATP froid et 1 µCi d'³³P[ATP]. Après
10 1 heure d'incubation à 37°C, la réaction est stoppée en ajoutant 1 volume (100µl) d'EDTA à 200 mM. Après élimination du tampon d'incubation, les puits sont lavés trois fois avec 300 µl de PBS. La radioactivité est mesurée sur un MicroBeta1450 Wallac.

L'inhibition de l'activité Tie2 est calculée et exprimée en pourcentage
15 d'inhibition par rapport à l'activité contrôle déterminée en l'absence de composé.

6. IGF1R

L'activité inhibitrice des composés sur IGF1R est déterminée par une mesure de l'inhibition de l'autophosphorylation de l'enzyme en utilisant un test de
20 fluorescence résolue dans le temps (HTRF).

Le domaine cytoplasmique humain d' IGF1R a été clone en fusion avec la glutathione S-transferase (GST) dans le vecteur d'expression baculovirus pFastBac-GST. La protéine a été exprimée dans les cellules SF21 et purifiée à environ 80 % d'homogénéité.

25 L'activité kinase a été déterminé en incubant l'enzyme avec différentes concentrations de compose à tester dans un tampon 50 mM Hepes pH 7.5, 5 mM MnCl₂, 50 mM NaCl, 3 % Glycerol, 0.025 % Tween 20, 120 mM d'ATP. La réaction enzymatique est stoppée par l'addition de tampon 100mM Hepes buffer pH 7.0, contenant 0.4 M KF, 133 mM EDTA, BSA 0.1 % contenant un
30 anticorps anti-GST marqué avec XL665 et un anticorps anti-phosphotyrosine conjugué à du cryptate d'euprium (Eu-K). Les caractéristiques des deux fluorophores, XL-665 and Eu-K, sont disponibles dans G.Mathis et al., Anticancer Research, 1997, 17, pages 3011-3014. Le transfert d'énergie entre le cryptate d'euprium excité vers le XL665 accepteur est proportionnel

- au degré d'autophosphorylation de IGF1R. Le signal de longue durée spécifique de XL-665 est mesuré dans un compteur de plaques Victor analyser (Perkin-elmer). L'inhibition de l'activité d'autophosphorylation de IGF1R avec des composés de l'invention est exprimée en pourcentage d'inhibition par rapport à un contrôle dont l'activité est mesurée en l'absence de composé test.

7. CDK2

- L'inhibition de la kinase CDK2/CyclineE est évaluée par mesure de la phosphorylation du substrat peptidique Rb-biotinylé, détectée par fluorescence, dans des plaques à scintillation (« Flashplates ») à 96 puits, tapissées par de la streptavidine.

Chaque point est testé en double.

Séquence du peptide Rb-Biotinylé: Biotine-SACPLNLPLQNNHTAADMYLSPVRSPKKKGSTTR-OH

15 Tampon Kinase :

HEPES, pH 8.0	50 mM
MgCl ₂ 6H ₂ O	10 mM
DTT	1 mM

Protocole :

- 20 1. Préparation du substrat: Solution fraîche à 1 mg/ml dans du PBS.
2. Introduire 4 µg par puits dans la plaque à scintillation.
3. Incuber pendant 2 heures à température ambiante.
4. Préparer des séries de dilutions à 1 mM, 300 µM, 100 µM, 30 µM et 10 µM dans du DMSO à partir d'une solution mère d'inhibiteur à 10 mM
- 25 dans du DMSO.
5. Laver la plaque à scintillation avec 3 fois 300 µl de PBS pour éliminer le substrat peptidique non lié.
6. Ajouter la kinase CDK2/CyclineE: 200 ng par puits, dans 90 µl de tampon kinase (à l'exception des puits de contrôle «sans enzyme»).
- 30 7. Dans chacun des puits, ajouter l'inhibiteur à tester à une concentration finale pour 100µl de 10 µM, 3 µM, 1 µM, 0.3 µM et 0.1 µM.

8. Agiter doucement la plaque à scintillation pendant 1 minute.
9. Incuber 30 minutes sur de la glace.
10. Amorcer la réaction avec 10 µl de tampon kinase ayant une concentration finale par puits de 1 µM en ATP froid et de 1 µCi d'ATP-³³P.
- 5 11. Agiter doucement la plaque à scintillation pendant 1 minute.
12. Incuber 45 minutes à température ambiante (sans agiter).
13. Laver 3 fois la plaque à scintillation avec 300 µl de PBS.
14. Mesurage indirect de la radioactivité correspondant à l'incorporation d'ATP-³³P provenant de la kinase, dans le site de phosphorylation de Rb.

10 8. CDK4

L'inhibition de la kinase CDK4/CyclineD1 est évaluée par mesure de la phosphorylation du substrat peptidique Rb-biotinylé, détectée par fluorescence, dans des plaques à scintillation (« Flashplates ») à 96 puits, tapissées par de la streptavidine.

- 15 Chaque point est testé en double.

Séquence du peptide Rb-Biotinylé : Biotine-RPPTLSPIPHIPRSPYKFPSSPLR

Tampon Kinase:

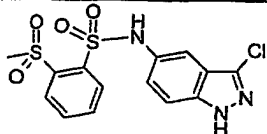
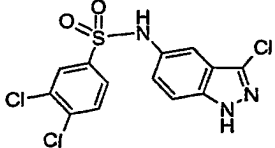
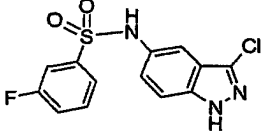
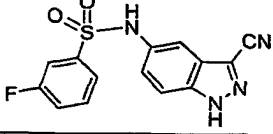
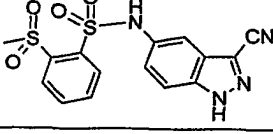
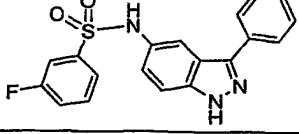
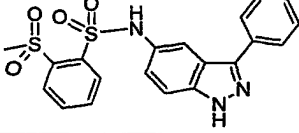
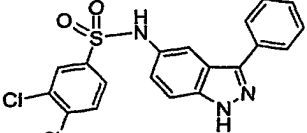
	HEPES, pH 8.0	50 mM
	MgCl ₂ 6H ₂ O, pH 7.0	10 mM
20	DTT	1 mM

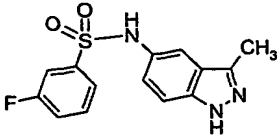
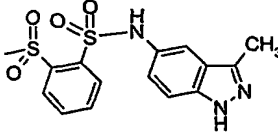
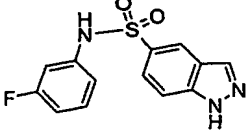
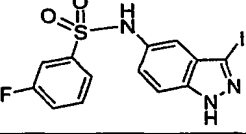
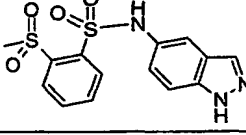
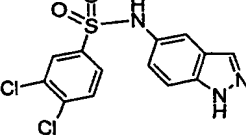
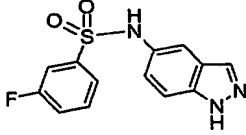
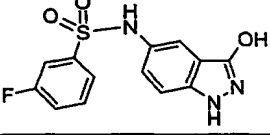
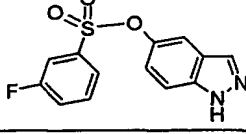
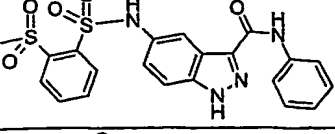
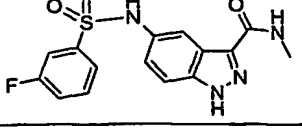
Protocole:

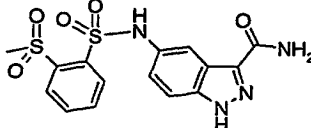
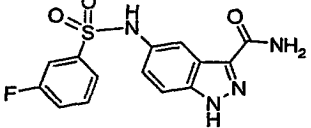
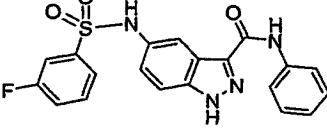
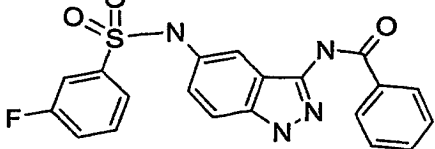
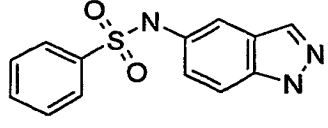
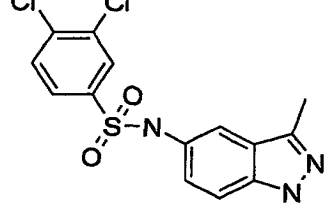
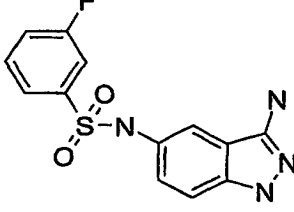
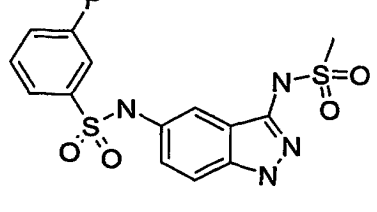
1. Préparation du substrat : Solution fraîche à 1 mg/ml dans du PBS.
2. Introduire 100 µg par puits dans la plaque à scintillation.
3. Incuber pendant 2 heures à température ambiante.
- 25 4. Préparer des séries de dilutions à 1 mM, 300 µM, 100 µM, 30 µM et 10 µM dans du DMSO à partir d'une solution mère d'inhibiteur à 10 mM dans du DMSO.
5. Laver la plaque à scintillation avec 3 fois 300 µl de PBS pour éliminer le substrat peptidique non lié.
- 30 6. Ajouter la kinase CDK4/CyclineD1 : 70 ng par puits, dans 90 µl de tampon kinase (à l'exception des puits de contrôle «sans enzyme»).

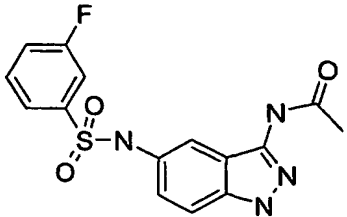
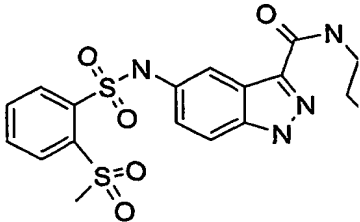
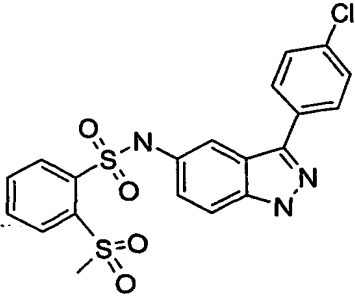
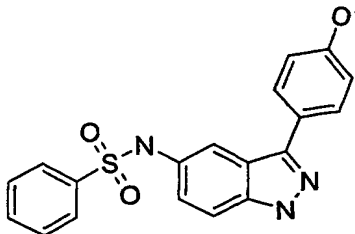
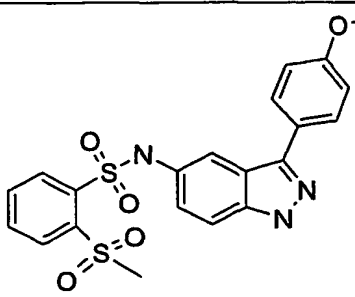
7. Dans chacun des puits, ajouter 1µl d'inhibiteur à tester à une concentration finale pour 100 µl de 10 µM, 3 µM, 1 µM, 0.3 µM et 0.1 µM.
8. Agiter doucement la plaque à scintillation pendant 1 minute.
9. Incuber 30 minutes sur de la glace.
- 5 10. Amorcer la réaction avec 10 µl de tampon kinase ayant une concentration finale par puits de 1 µM en ATP froid et de 1 µCi d'ATP-33P.
11. Agiter doucement la plaque à scintillation pendant 1 minute.
12. Incuber 45 minutes à température ambiante (sans agiter).
13. Laver 3 fois la plaque à scintillation avec 300 µl de PBS.
- 10 14. Mesurage indirect de la radioactivité correspondant à l'incorporation d'ATP-33P provenant de la kinase, dans le site de phosphorylation de Rb.

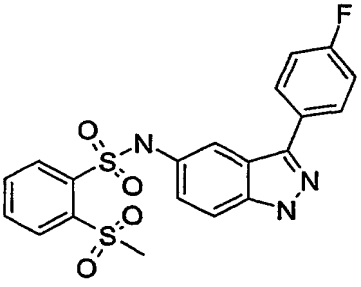
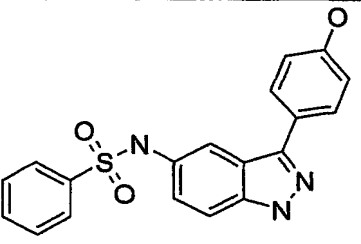
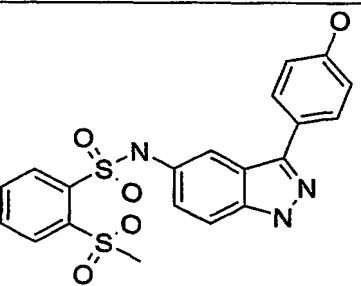
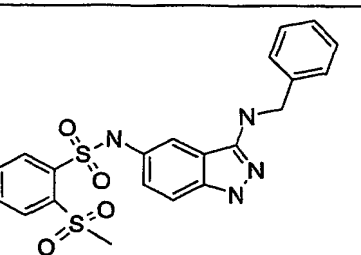
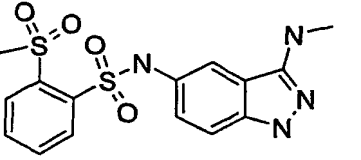
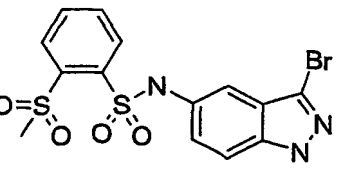
Résultats : Tableau 1 :

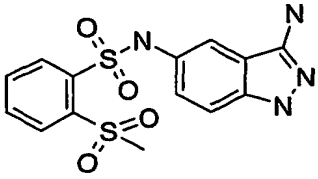
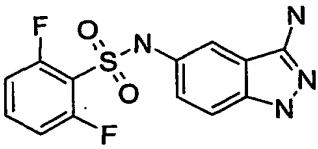
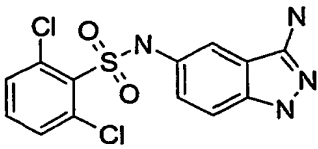
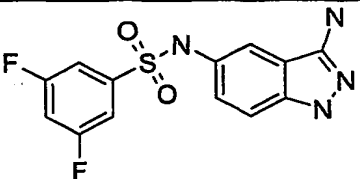
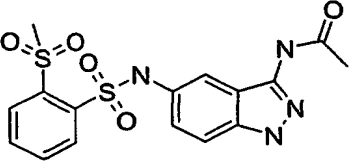
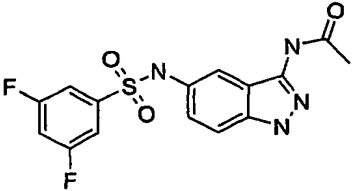
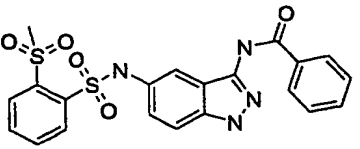
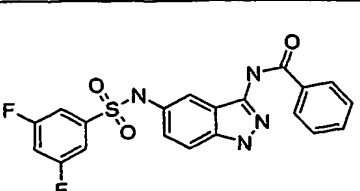
Structure	exemple	FAK	KDR	Auro ra2	SRC	TIE 2	IGF1 R	CDK 2	CDK 4
		%inh à 10 ou 30* µM	% inh à 10 µM						
	1	70*	7	86		18			
	2	75*	43						
	3	71*	22	46		15			
	4	85*	24						
	5	80*	26						
	6	82	85	95	55	74			
	7	89	70	97	89	86			
	8	76*	81	59		56			

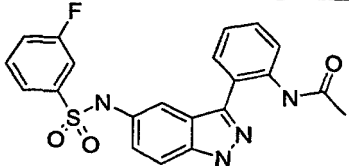
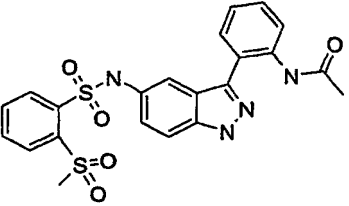
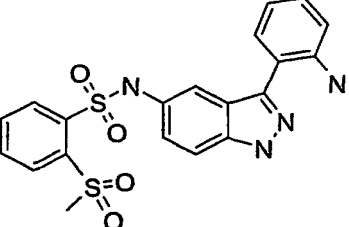
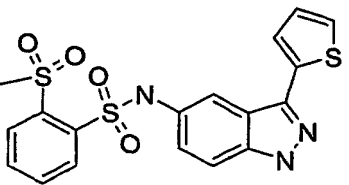
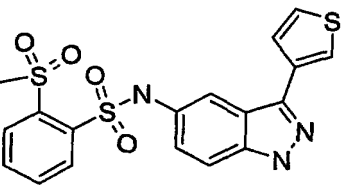
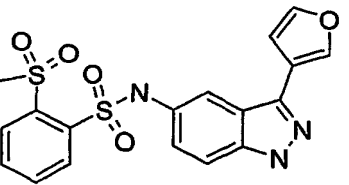
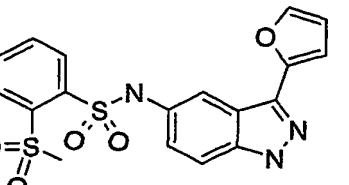
	9	68*	18	61		29			
	10	66*	20	90		33			
	11	59	7						
	12	92*	39						
	13	83*	0	76		22			
	14	42							
	15	67*	13						
	16	58	8						
	17	59	46						
	18	89	18	97					
	19	85	73						

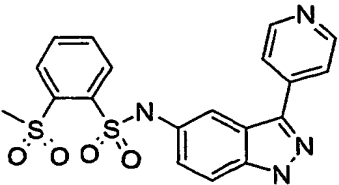
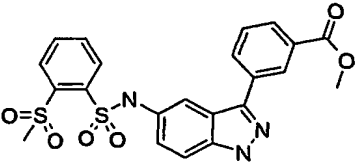
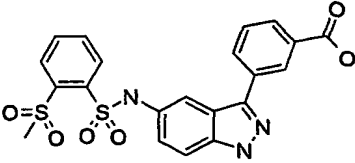
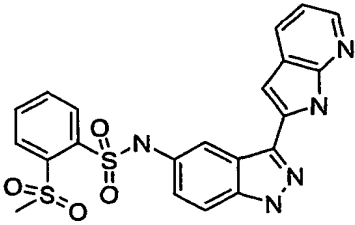
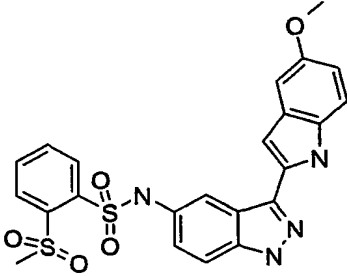
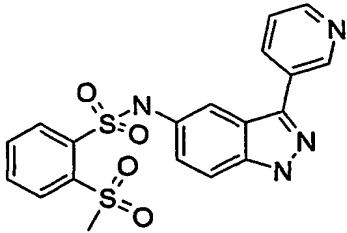
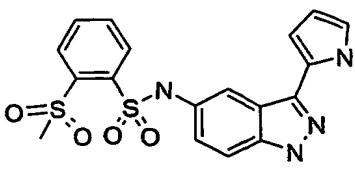
	20	76	28					
	21	76*	80					
	22	89	18	84				
	23	93		99				
	24	76	10	60				
	25	38*	11	50				
	26	96	24	95			34	39
	27	6	13	76				

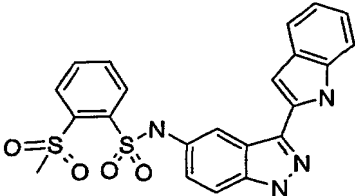
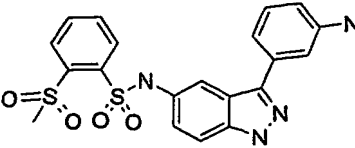
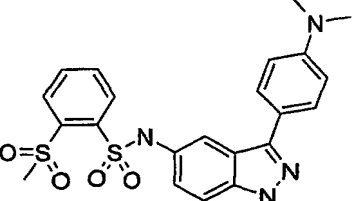
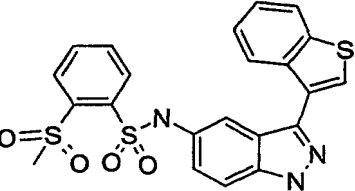
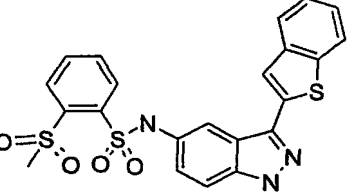
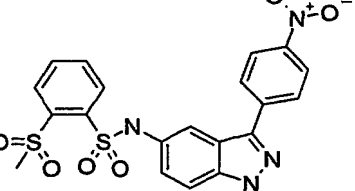
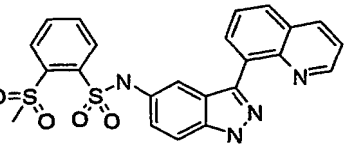
	28	84	24	92					
	29	0	8	80				96	
	30	88	85	100	72			96	73
	31	75	98	90					
	32	97	87	92				93	

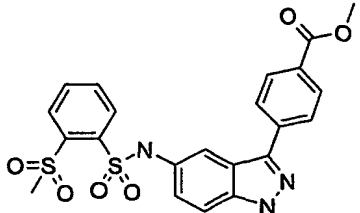
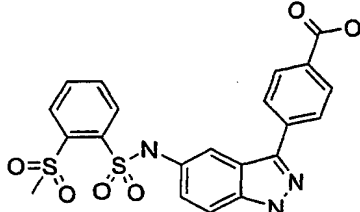
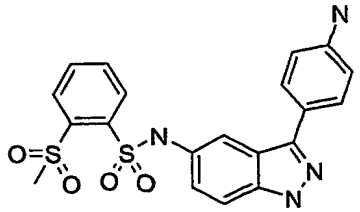
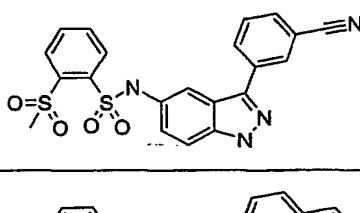
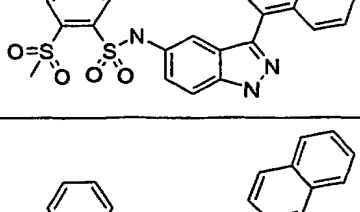
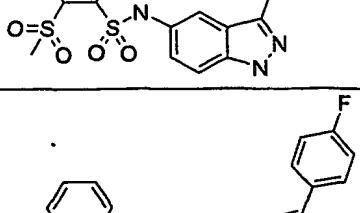
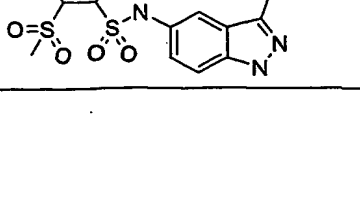
	33	94	68	89				94	
	34	87	96	100				89	
	35	97	80	94				94	
	36	92	23	80				92	
	37	67	8	36				51	
	38	69	3	86	56				

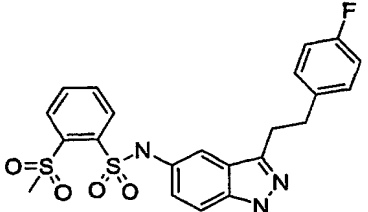
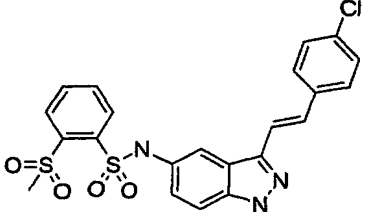
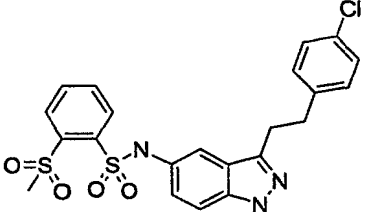
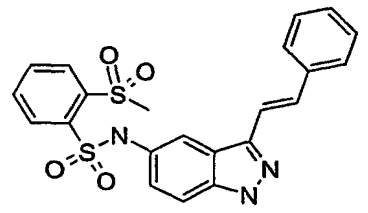
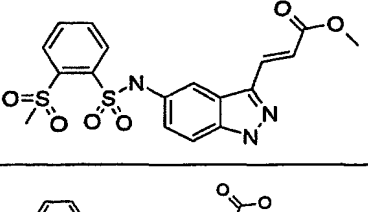
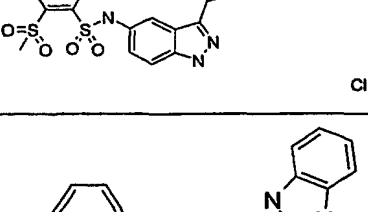
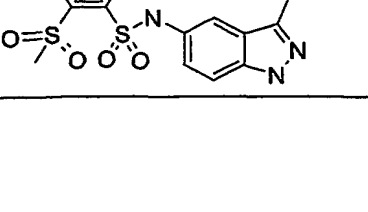
	39	96	20	81				72	
	40	55	22	70				12	
	41	71	36	90				18	
	42	100	25	50				0	
	43	83	25	85				96	
	44	95	37					82	
	45	100	55	95				95	
	46	90	82	95				82	

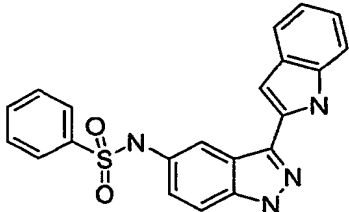
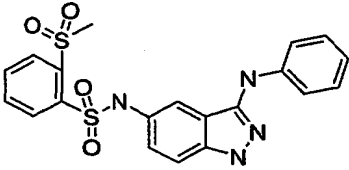
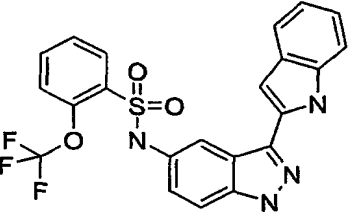
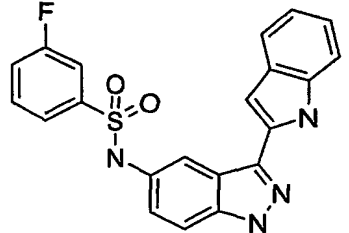
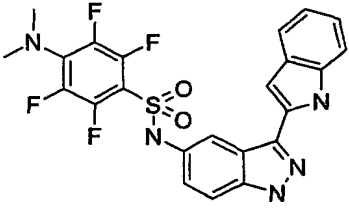
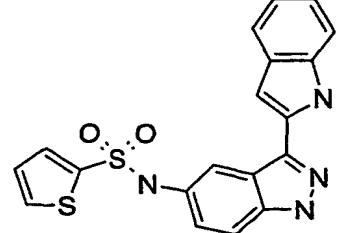
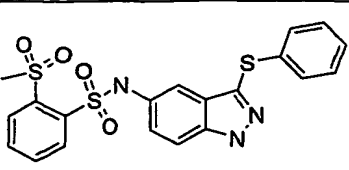
	47	32	25	65					
	48	5	9	42					
	49	40	18	17				50	
	50	99	80	91				63	
	51	90	55	88					
	52	93	49	84				80	
	53	96	42	91				76	

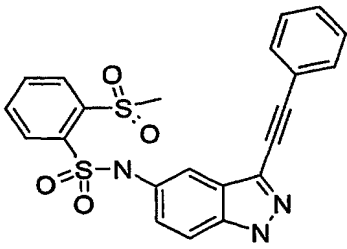
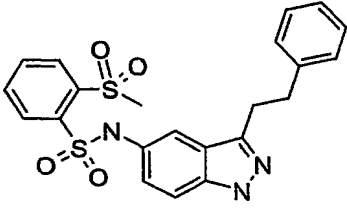
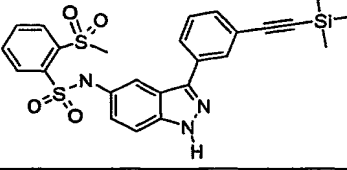
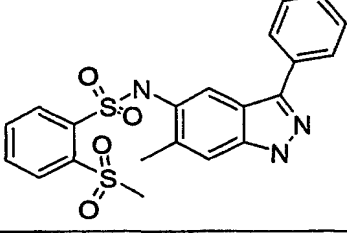
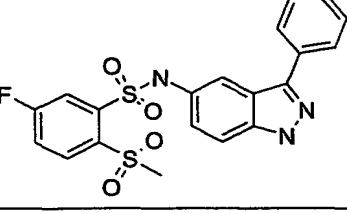
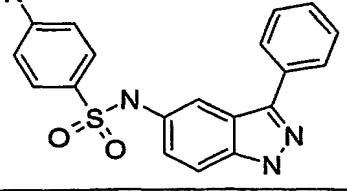
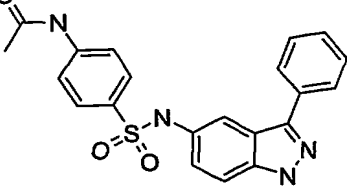
	54	96	76	100				87	
	55	98	51	94				64	
	56	81	82	87					
	57	48	22	53				0	
	58	97	97	100				100	
	59	95	40	100				88	
	60	99	64	100	98			99	

	61	99	98	100	99			99	
	62	99	74	100	95			88	
	63	94	0	100	46			81	
	64	30	41	72	86				
	65	86	73	100	96			63	
	66	75	20	100	90				
	67	79	28	90					

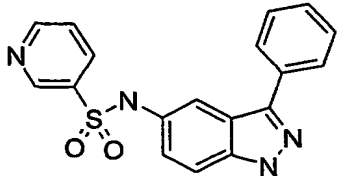
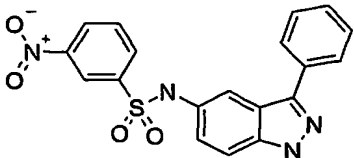
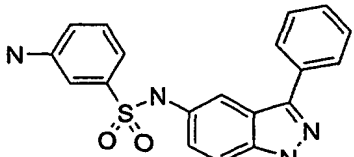
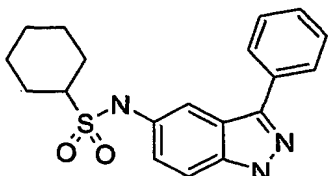
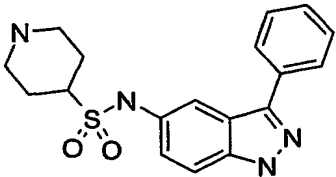
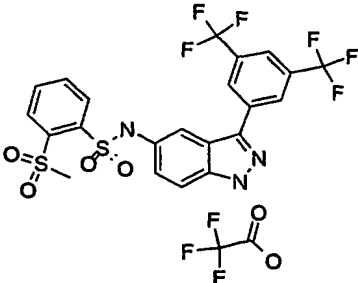
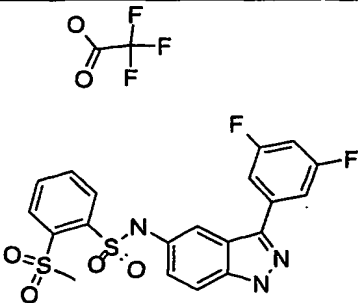
	68	91	85	95					
	69	98	73	99				61	
	70	99	71	98				85	
	71	97	83	93				90	
	72	21	41	78	77				
	73	87	38	100	40				
	74	99	95	99				95	

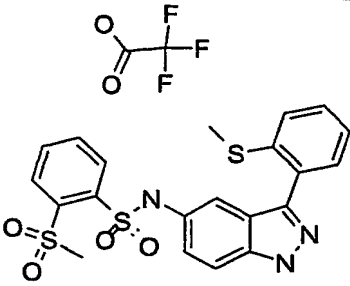
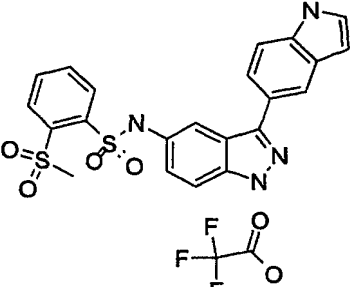
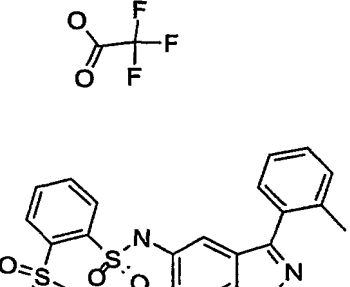
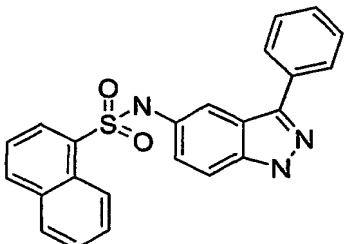
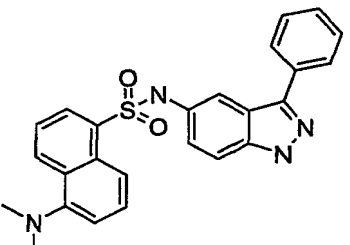
	75	82	35	87					
	76	96	92	99				96	
	77	73	36	93					
	78	94	97	100				96	
	79	98	50	95				37	
	80	66	32	89					
	81	98	93	100	100			99	

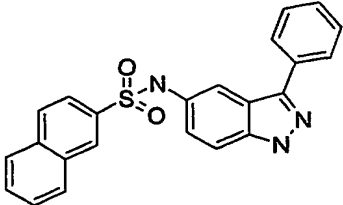
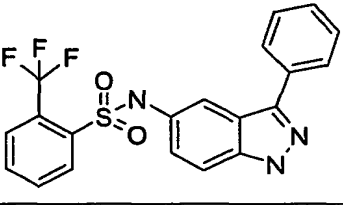
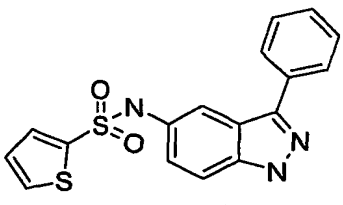
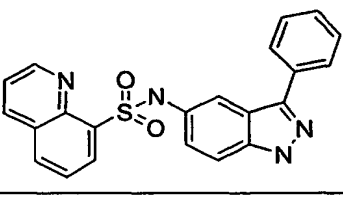
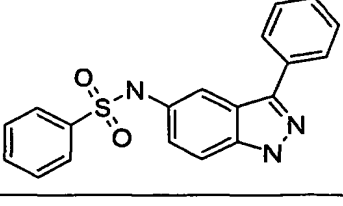
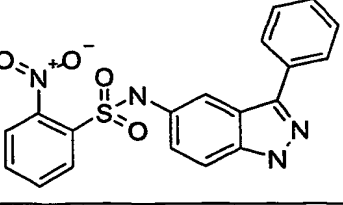
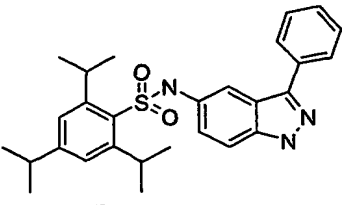
	82	93	100	100				100	
	83	92	60	93				100	
	84	90	98	100				94	
	85	95	99	100				99	
	86	40	85	86				53	
	87	91	100	100					
	88	21	25	55				82	

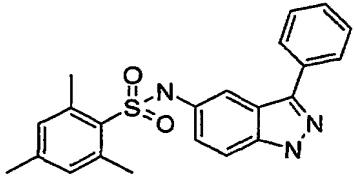
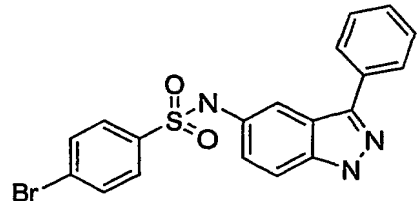
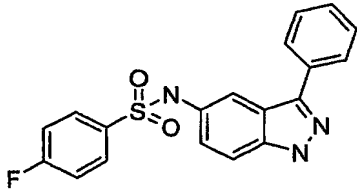
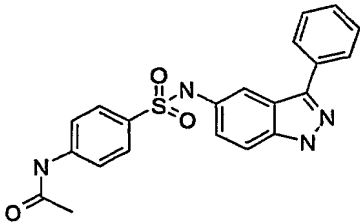
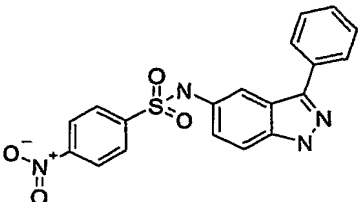
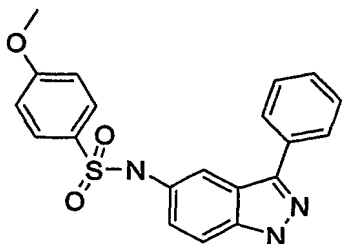
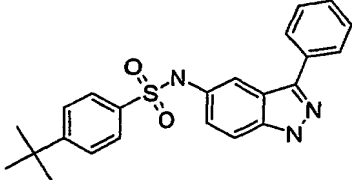
	89	92	85	92				90	
	90	89	45	100					
	91	95	35	11				7	
	92	27	66	70				62	
	93	94	83	89				87	
	94	36	88	65				70	
	95	0	34	30				73	

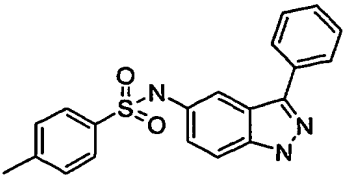
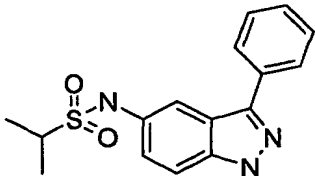
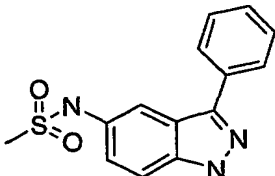
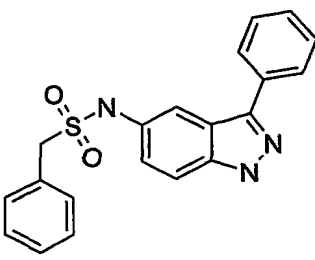
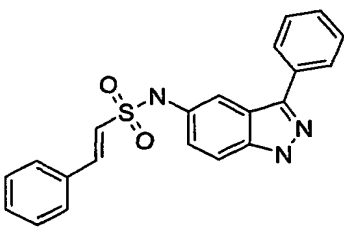
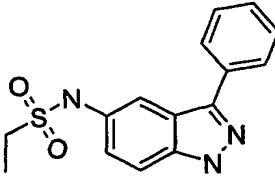
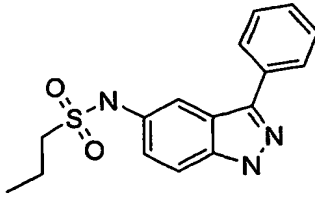
170

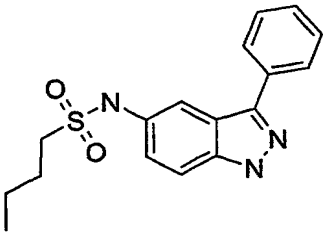
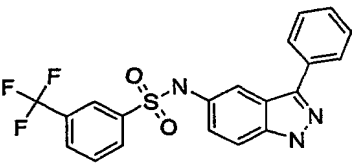
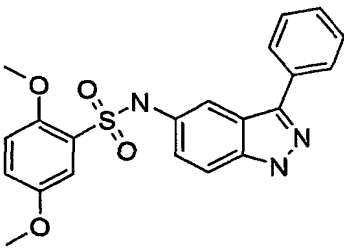
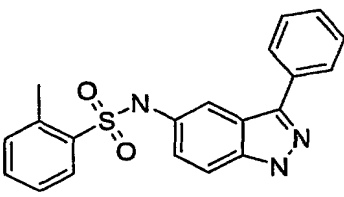
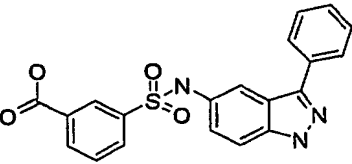
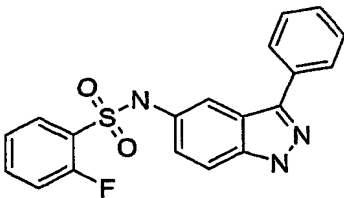
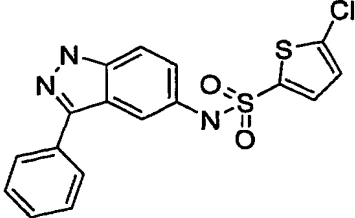
	96	67	91	100	83				
	97	50	96	93	76				
	98	53	91	94	78				
	99	44	46	79					
	100	94	74	44				13	
	101	84	39	30				28	
	102	90	77	96				74	

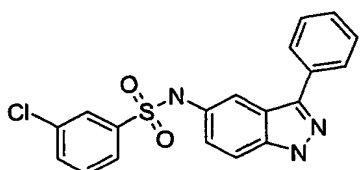
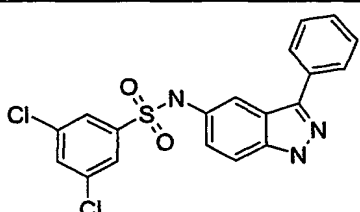
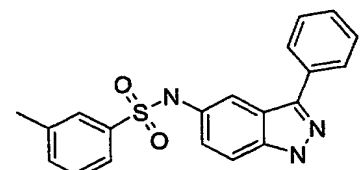
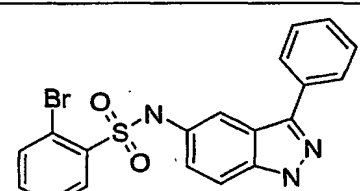
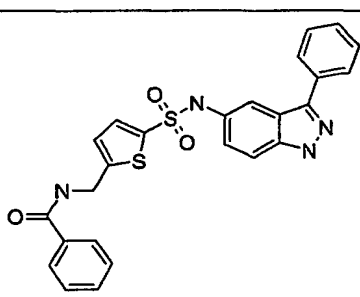
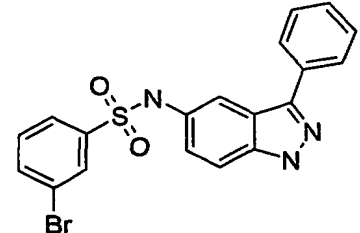
	103	61	25	40				19	
	104	85	75	97				73	
	105	71	28	49				25	
	106	43	79	92				90	
	107	10	51	43				84	

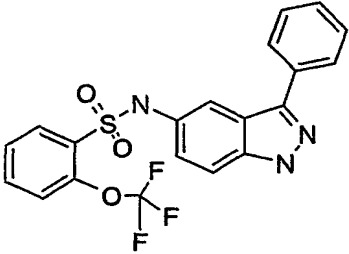
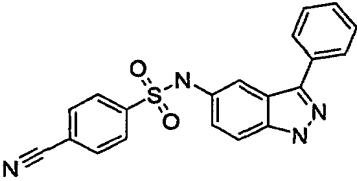
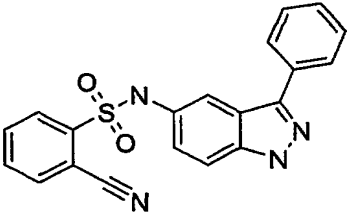
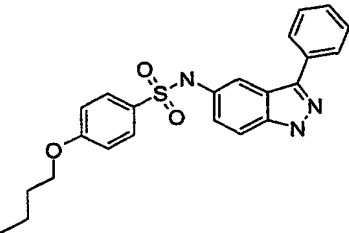
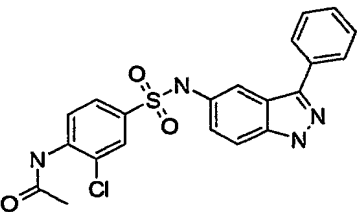
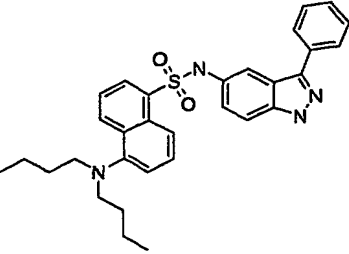
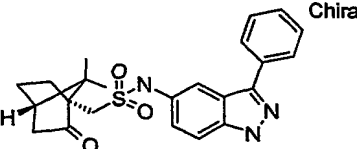
	108	8	72	44				78	
	109	61	91	100	42			81	
	110	66	91	100	45			80	
	111	66	83	100				99	
	112	75	93	100	47			84	
	113	73	88	100	23			81	
	114	48	90	98				50	

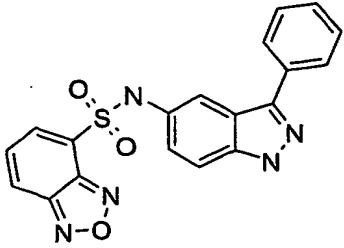
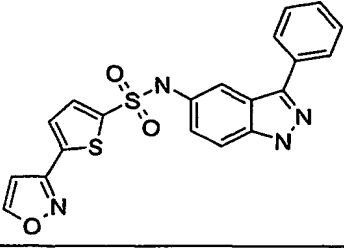
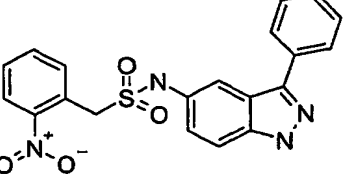
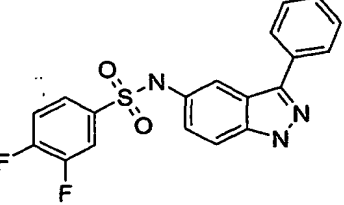
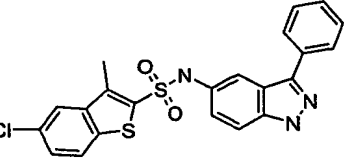
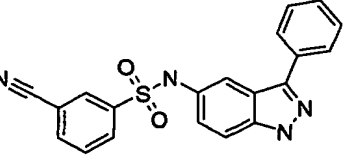
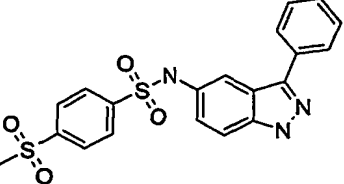
	115	31	78	70				79	
	116	20	81	69					
	117	53	93	100	39			56	
	118	8	53	52					
	119	25	78	50				50	
	120	36	69	52					
	121	5	39	27					

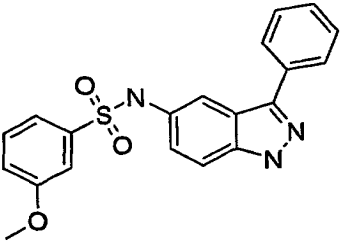
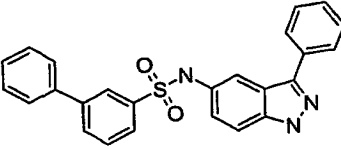
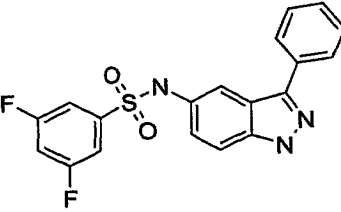
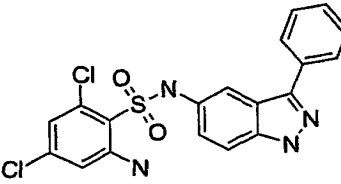
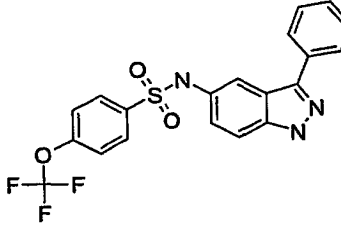
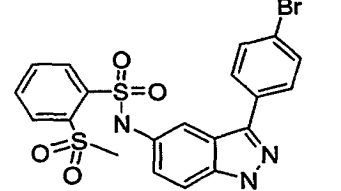
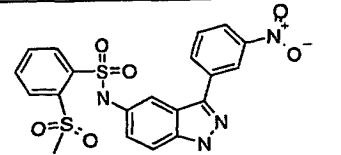
	122	23	72	65					
	123	30	62	82					
	124	16	55	60					
	125	17	56	65					
	126	7	58	50					
	127	32	63	78					
	128	55	49	87					

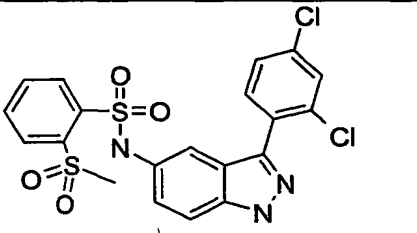
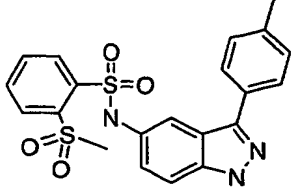
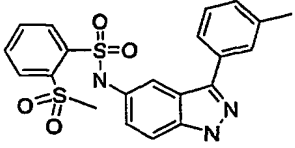
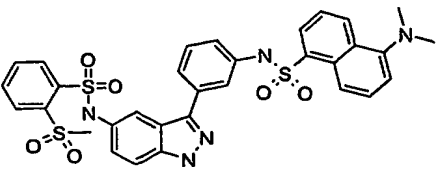
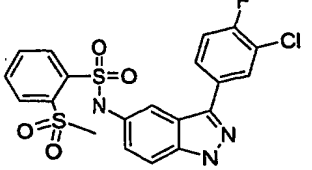
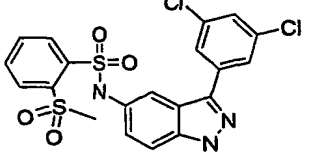
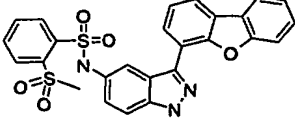
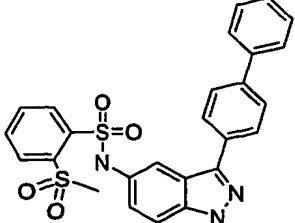
	129	46	58	64			30	
	130	26	94	69	18			
	131	64	95	97	36		51	
	132	51	96	100	18		77	
	133	12	96	67	24		40	
	134	67	90	100	44		81	
	135	50	91	100	54		65	

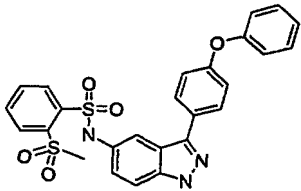
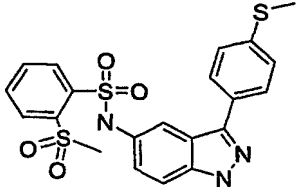
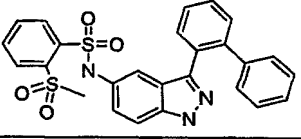
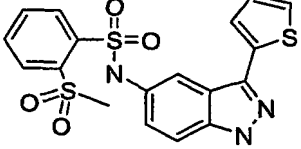
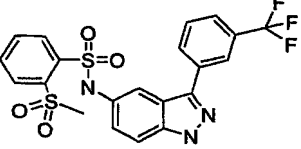
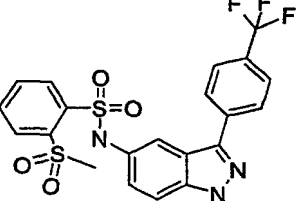
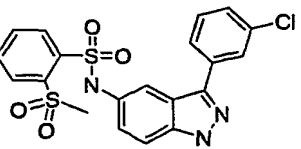
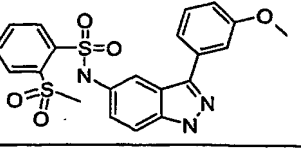
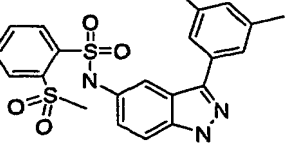
	136	59	98	85	62				
	137	53	96	80	59				
	138	47	92	99	39			72	
	139	53	96	96	51				
	140	6	70	71				40	
	141	38	97	80	43				

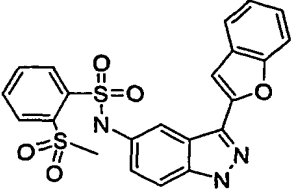
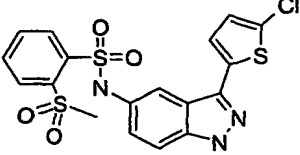
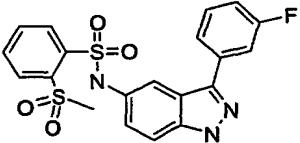
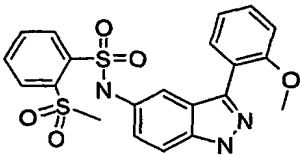
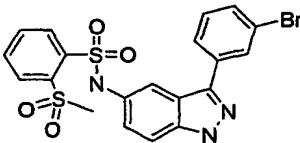
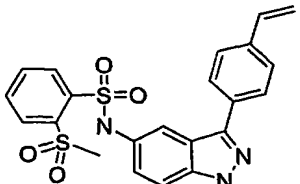
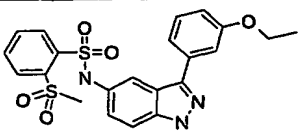
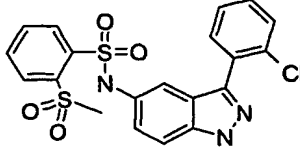
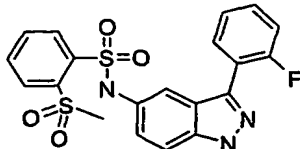
	142	40	85	100				74	
	143	23	87	64					
	144	70	72	100				69	
	145	0	14	26					
	146	14	47	57					
	147	0	96	86	88				
	148	36	61	77				30	

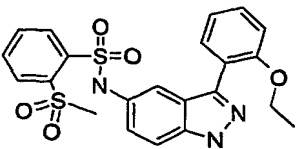
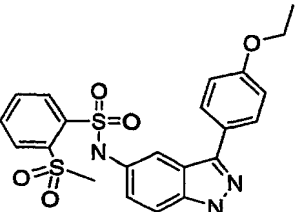
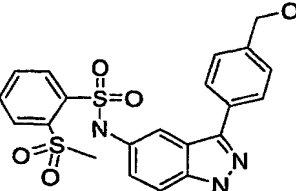
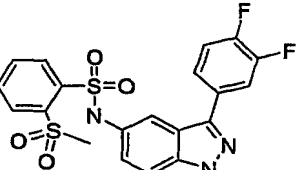
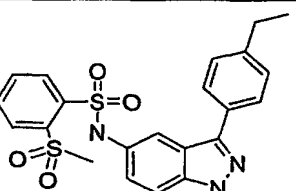
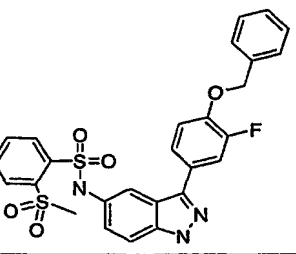
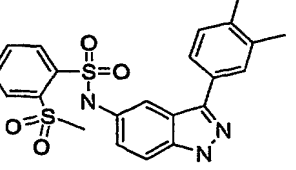
	149	78	57	100				67	
	150	3	75	82					
	151	33	63	84					
	152	71	93	92	43			67	
	153	0	24	25					
	154	54	96	95	44			75	
	155	5	61	61				50	

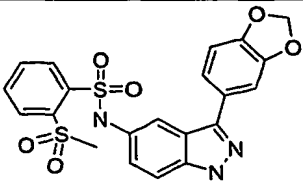
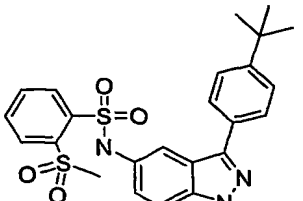
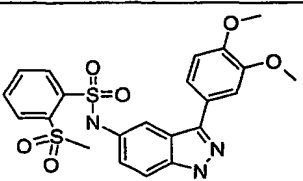
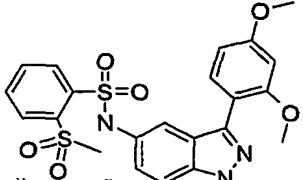
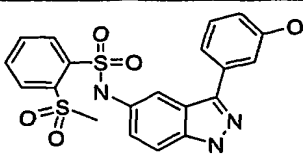
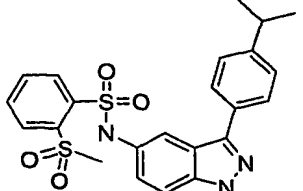
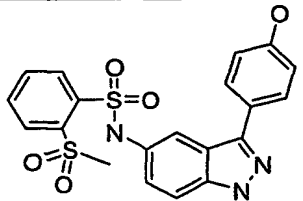
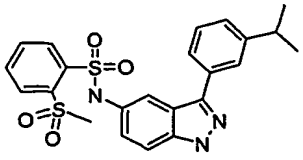
	156	56	94	99	57			68	
	157	0	63	38					
	158	95	96	100	75			68	
	159	53	86	77				58	
	160	3	51	26					
	161	61	65	89				75	
	162	97	57	91				82	

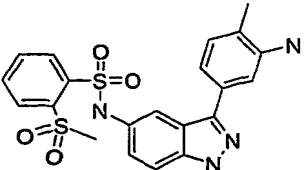
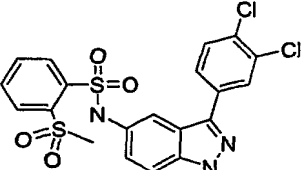
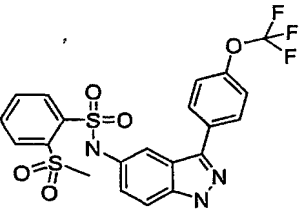
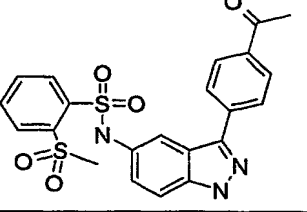
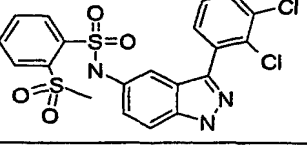
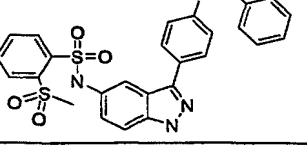
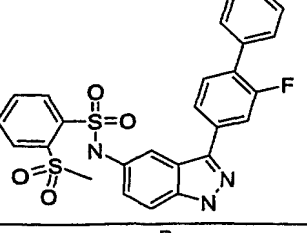
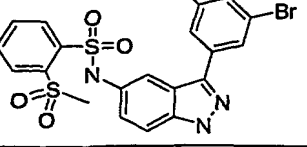
	163	61	61	64				23	
	164	90	71	91				66	
	165	96	58	92				71	
	166	53	33	61				20	
	167	91	44	90				77	
	168	95	49	87				50	
	169	22	66	52				13	
	170	62	60	69				41	

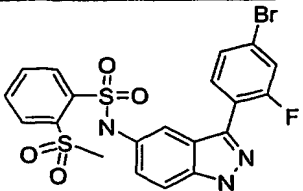
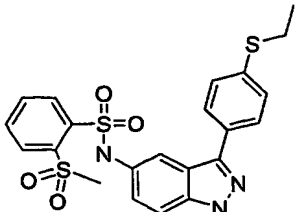
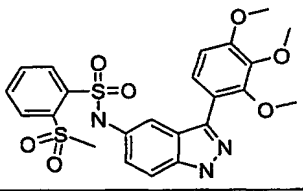
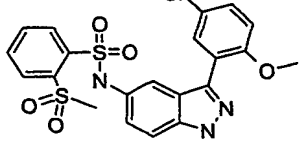
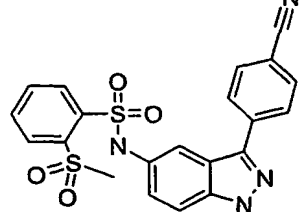
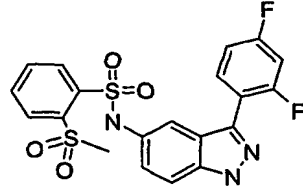
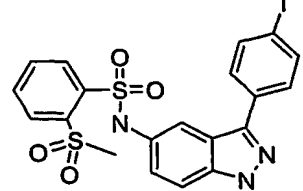

	171	25	40	59				20	
	172	92	71	94				84	
	173	62	32	77				27	
	174	100	53	93				65	
	175	90	68	88				81	
	176	66	70	88				83	
	177	97	71	95				80	
	178	95	44	90				67	
	179	96	49	93				72	

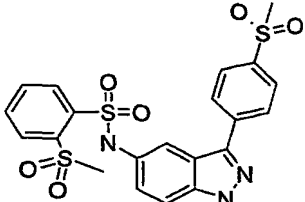
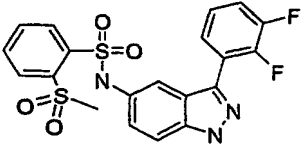
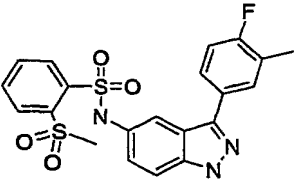
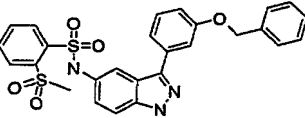
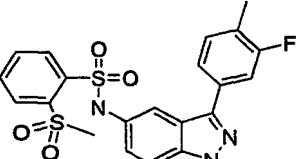
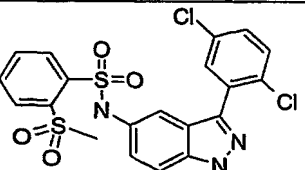
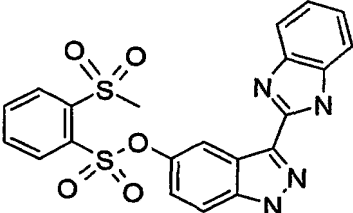
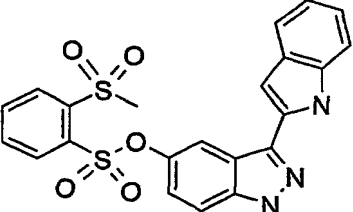
	180	95	29	99				93	
	181	83	49	94				55	
	182	96	68	94				69	
	183	82	37	90				50	
	184	96	61	93				73	
	185	92	58	94				77	
	186	94	35	90				60	
	187	46	49	67				52	
	188	91	64	74				61	

	189	70	20	62				31	
	190	96	50	95				74	
	191	96	45	88				73	
	192	90	47	89				72	
	193	76	56	88				65	
	194	44	39	58				41	
	195	91	47	91				75	

	196	94	73	94				76	
	197	43	41	73				0	
	198	98	66	98				76	
	199	87	45	87				27	
	200	93	64	94				73	
	201	55	50	82				24	
	202	97	79	96				83	
	203	86	39	84				59	

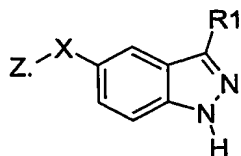
	204	97	67	95				78	
	205	90	42	86				66	
	206	58	48	85				61	
	207	91	45	94				56	
	208	-1	25	56				0	
	209	55	34	67				16	
	210	70	50	65				0	
	211	95	21	79				45	

	212	72	47	86				65	
	213	80	68	89				77	
	214	60	56	67				21	
	215	97	39	86					
	216	96	32	91				86	
	217	95	70	92				83	
	218	15	37	68				20	
	219	87	31	86				60	

	220	96	88	95				75	
	221	94	60	84				50	
	222	94	49	92				66	
	223	70	23	31				0	
	224	91	71	92				70	
	225	51	12	49				27	
	226			100					
	227			100					

REVENDICATIONS

1. Produit répondant à la formule (I) suivante :

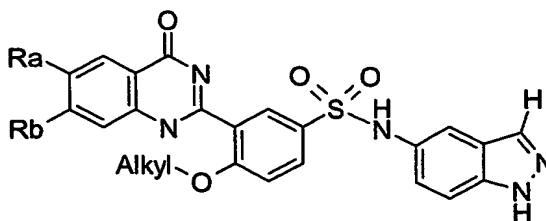


Formule (I)

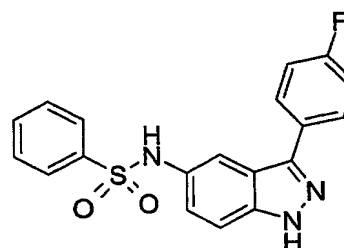
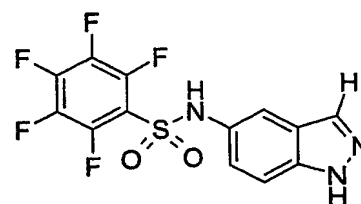
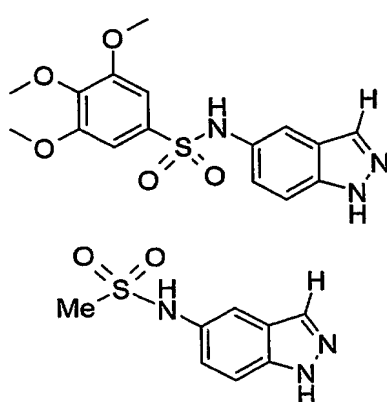
- 5 dans laquelle :

- h) R1 est sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), OS(O₂)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)S(O₂)(R3), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O₂)(R2), S(O₂)N(R2)(R3), dans lequel chaque R2, R3, R4 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, aryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, aryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, alkylène, alkylène substitué ;
- i) X est sélectionné dans le groupe constitué par S(O₂)-NH ; S(O₂)-O ; NH-S(O₂) ; O-S(O₂) ;
- j) Z est sélectionné dans le groupe constitué par alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué ;

- 25 sous réserve que le produit de formule (I) ne soit pas un des composés suivants :

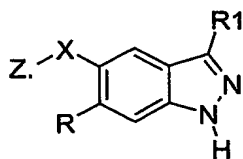


dans lequel alkyl est n-propyl, et dans lequel Ra et Rb sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par NH₂, NO₂, Cl, ou Ra et Rb forment un cycle -NH-CH=N- ;



2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est choisi
5 parmi S(O₂)-NH et S(O₂)-O.
3. Produit selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que R1 n'est pas H.
4. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que Z est aryle substitué.
- 10 5. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que Z est phényle substitué par un à trois substituants.
6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce que Z est phényle substitué par un ou plusieurs substituants sélectionnés dans le groupe constitué par : 3-fluoro ; 3,4-dichloro ; 3,4-difluoro ; 2-sulfonylméthyl.
- 15 7. Produit selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 4 à 6, caractérisé en ce que R1 est sélectionné dans le groupe constitué par H, CH₃, alkyle en C₂-C₆, Cl, Br, I, CN, C(O)NH(R2), NHC(O)(R2), aryle, aryle substitué, alkylène, alkylène substitué.
8. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi dans
20 le groupe constitué par :

- N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;
 N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide ;
 N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide ;
 N-(3-Cyano-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide ;
 5 N-(3-Cyano-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;
 3-Fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
 2-Méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
 3,4-Dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
 3-Fluoro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
 10 2-Méthylsulfonyl-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
 N-(3-Fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide ;
 3-Fluoro-N-(3-iodo-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
 2-Méthylsulfonyl-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
 3,4-Dichloro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
 15 3-Fluoro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
 3-Fluoro-N-(3-hydroxy-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
 3-Fluorobenzènesulfonate de (1H-indazole-5-yle);
 N-Phényl-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-
 carboxamide;
 20 N-Méthyl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide;
 5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide;
 5-(3-Fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide ;
 N-Phényl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide ;
 N-[5-(3-Fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide.
- 25 9. Produit répondant à la formule (I) suivante :



Formule (I)

dans laquelle :

- k) R1 est sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, alkyle,
 30 alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle
 substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué,
 hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué,

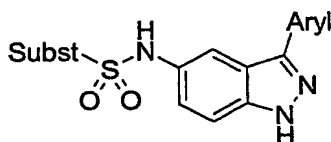
5 CN, O(R₂), OC(O)(R₂), OC(O)N(R₂)(R₃), OS(O₂)(R₂), N(R₂)(R₃),
 N=C(R₂)(R₃), N(R₂)C(O)(R₃), N(R₂)C(O)O(R₃),
 N(R₄)C(O)N(R₂)(R₃), N(R₄)C(S)N(R₂)(R₃), N(R₂)S(O₂)(R₃),
 C(O)(R₂), C(O)O(R₂), C(O)N(R₂)(R₃), C(=N(R₃))(R₂),
 C(=N(OR₃))(R₂), S(R₂), S(O)(R₂), S(O₂)(R₂), S(O₂)N(R₂)(R₃), dans
 lequel chaque R₂, R₃, R₄ est indépendamment sélectionné dans le
 groupe constitué par H, alkyle, aryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle
 substitué, aryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle
 substitué, alkylène, alkylène substitué ;

10 l) X est sélectionné dans le groupe constitué par S(O₂)-NH ; S(O₂)-O ;
 NH-S(O₂) ; O-S(O₂) ;

m) Z est sélectionné dans le groupe constitué par alkyle, alcényle, aryle,
 hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alcényle
 substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué,
 15 hétérocyclyle substitué ;

n) R est choisi parmi H, C1-C3 alkyle ;

sous réserve que le produit de formule (I) ne soit pas un des composés
 suivants :

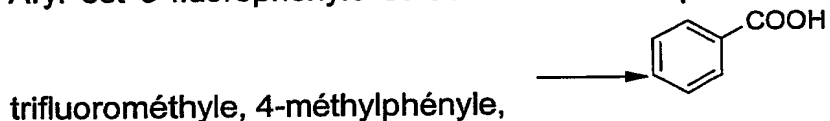


1°)

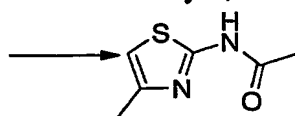
20

dans lequel

(ix) Aryl est 3-fluorophényle et Subst est choisi parmi méthyle, 2,2,2-



trifluorométhyle, 4-méthylphényle,



25

(x) Aryl est choisi parmi 6-(2-diméthylaminométhyl-5-méthyl-morpholin-
 4-yl)-1H-benzimidazol-2-yle, 6-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-1H-
 benzimidazol-2-yle, 6-(1,4'-bipipéridin-1'-yl)-1H-benzimidazol-2-yle,
 6-(N,N-dialkylamino)-1-H-benzimidazol-2-yle et Subst est

indépendamment choisi parmi méthyle, éthyle, trifluorométhyle, phényle, 4-méthoxyphényle, thien-2-yle,

(xi) Aryl est 4-fluorophényle et Subst est phényle,

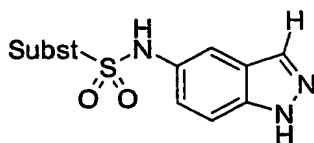
(xii) Aryl est 4-trifluorométhyl-phényle et Subst est N,N-diméthylamino,

5 (xiii) Aryl est thien-2-yle et Subst est 3,5-bis-(trifluorométhyl)-phényle,

(xiv) Aryl est 3,4-méthylènedioxy-phényle et Subst est 1-méthyl-éthyle,

(xv) Aryl est 3,5-bis-(trifluorométhyl)-phényle et Subst est 5-(pyrid-2-yl)-thien-2-yle,

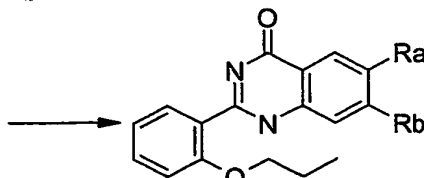
10 (xvi) Aryl est 4-méthoxyphényle et Subst est 4-phénylsulfonyl-thien-2-yle,



2°)

dans lequel

Subst est choisi parmi 3,4,5-triméthoxyphényle, 2,3,4,5,6-pentafluorophényle,



15 méthyle, et

dans lequel Ra et Rb sont

indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par NH₂, NO₂, Cl, ou Ra et Rb forment un cycle -NH-CH=N-.

10. Produit selon la revendication 9, caractérisé en ce que Z-X est choisi parmi Z-S(O₂)-NH et Z-S(O₂)-O.

20 11. Produit selon la revendication 9 ou la revendication 10, caractérisé en ce que R est H.

12. Produit selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, caractérisé en ce que Z est choisi parmi 2-méthylsulfonylphényle, 3-fluorophényle, et 3,5-difluorophényle.

25 13. Produit selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, caractérisé en ce que R1 est sélectionné dans le groupe constitué par NH₂, NHCOPh, NHCOMe, CONH₂, CONHPh, phényle, 3-cyanophényle, 3-CO₂MePh,

3-(Me₃SiC≡C-)Ph, 3-nitrophényle, 3-aminophényle, 3-méthylphényle, 3-chlorophényle, 3-fluorophényle, 3-bromophényle, 4-carboxyphényle, 4-méthoxyphényle, 4-aminophényle, 4-hydroxyphényle, 4-diméthylaminophényle, thiophèn-2-yle, 5-méthoxy-1H-indol-2-yle, benzofuran-2-yle,
 5 1H-indol-2-yle, pyrrol-2-yle, 1H-benzimidazol-2-yle, pyrid-4-yle (= 4-pyridyle), pyrid-3-yle (= 3-pyridyle).

14. Produit selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, caractérisé en ce que Z est choisi parmi 2-méthylsulfonylphényle, 3-fluorophényle, 2-trifluorométhoxyphényle, thiophèn-2-yle, quinoléin-8-yle, et phényle.

10

15. Produit selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, caractérisé en ce que R1 est sélectionné dans le groupe constitué par 4-carboxyphényle, 4-hydroxyphényle, 4-diméthylaminophényle, 5-méthoxy-1H-indol-2-yle, 1H-indol-2-yle, 1H-benzimidazol-2-yle, pyrid-4-yle, pyrid-3-yle, benzothiophèn-2-yle, stiryle, 4-fluorophényléthylèn-2-yle, et 4-chlorophényléthylèn-2-yle.

15

16. Produit selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe constitué par :

N-(1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

20 3,4-Dichloro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide;

3-Fluoro-N-(3-méthylsulfonylamino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

N-[5-(3-Fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acétamide;

25 N-Cyclohexyl-5-(2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide;

N-[3-(4-Chlorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-[3-(4-Méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

30 N-[3-(4-Fluorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-[3-(4-Hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

- N-[3-(4-Hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- N-(3-Benzylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- N-(3-Méthylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- 5 N-(3-Bromo-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-2,6-difluorobenzènesulfonamide;
- N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-2,6-dichlorobenzènesulfonamide;
- N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-3,5-difluorobenzènesulfonamide;
- 10 N-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acétamide;
- N-[5-(3,5-Difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]acétamide;
- N-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]benzamide;
- N-[5-(3,5-Difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]benzamide;
- N-{2-[5-(3-fluoro-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl}acétamide;
- 15 N-{2-[5-(2-Méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl}-acétamide;
- N-[3-(2-Aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- 2-Méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
- 2-Méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
- 20 N-(3-Furan-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- N-(3-Furan-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- 2-Méthylsulfonyl-N-(3-pyridin-4-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
- 3-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle;
- 25 Acide 3-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoïque;
- 2-Méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

- 2-Méthylsulfonyl-N-[3-(5-méthoxy-1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;
- 2-Méthylsulfonyl-N-(3-pyridin-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
- 2-Méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;
- 5 N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- N-[3-(3-Aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Diméthylaminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- 10 N-(3-Benzo[b]thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- N-(3-Benzo[b]thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Nitrophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- 2-Méthylsulfonyl-N-(3-quinolin-8-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
- 15 4-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle;
- Acide 4-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoïque;
- N-[3-(4-Aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- N-[3-(3-Cyanophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- 20 2-Méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-1-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
- 2-Méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-2-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
- N-{3-[(E)-2-(4-Fluorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- N-{3-[2-(4-Fluorophényl)éthyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- 25 N-{3-[(E)-2-(4-Chlorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;
- N-{3-[2-(4-Chlorophényl)éthyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

- 2-Méthylsulfonyl-N-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;
(E)-3-[5(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylate de méthyle ;
Acide (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylique ;
5 N-[3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;
N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;
2-Méthylsulfonyl-N-(3-phénylamino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
10 N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonamide;
3-Fluoro-N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;
4-Diméthylamino-2,3,5,6-tétrafluoro-N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;
{N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]}thiophène-2-sulfonamide;
15 2-Méthylsulfonyl-N-(3-phénylsulfanyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
2-Méthylsulfonyl-N-(3-phényléthynyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
2-Méthylsulfonyl-N-(3-phénéthyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
2-Méthylsulfonyl-N-[3-(3-triméthylsilanyléthynyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;
20 2-Méthylsulfonyl-N-(6-méthyl-3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
5-Fluoro-2-méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
4-Amino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;
N-[4-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)sulfamoyl]-phényl]acétamide;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-pyridine-3-sulfonamide ;
25 3-Nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide ;
3-Amino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide ;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)cyclohexanesulfonamide ;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-pipéridine-4-sulfonamide ;

- N-[3-(3,5-bis-trifluorométhylphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;
- N-[3-(3,5-difluorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;
- 5 2-méthylsulfonyl-N-[3-(2-méthylsulfanylphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide ;
- N-[3-(1H-indol-5-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;
- 2-Méthylsulfonyl-N-(3-o-tolyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide ;
- N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- naphthalène-1-sulfonamide ;
- 10 5-Diméthylamino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-naphthalène-1-sulfonamide ;
- N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- naphthalène-2-sulfonamide ;
- N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-2-trifluorométhyl-benzènesulfonamide ;
- N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- thiophène-2-sulfonamide ;
- N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-quinoléine-8-sulfonamide ;
- 15 N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
- 2-Nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
- 2,4,6-Triisopropyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
- 2,4,6-Triméthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
- 4-Bromo-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
- 20 4-Fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
- N-[4-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)sulfamoyl]-phényl]-acétamide ;
- 4-Nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
- 4-Méthoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
- 4- *tert*-Butyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
- 25 4-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
- 1-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-éthanesulfonamide;
- N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide;
- 1-Phényl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide;

- (E)-2-Phényl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-éthylènesulfonamide;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- éthanesulfonamide;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- propanesulfonamide;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- butanesulfonamide;
5 3-Trifluorométhyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
2,5-Diméthoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
2-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
Acide 3-(3-phényl-1H-indazol-5-yl-sulfamoyl)-benzoïque;
2-Fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
10 5-Chloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-thiophène-2-sulfonamide;
3-Chloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
3,5-Dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
3-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
2-Bromo-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
15 N-[5-(3-Phényl-1H-indazol-5-ylsulfamoyl)-thiophène-2-ylméthyl]-benzamide;
3-Bromo-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonamide;
4-Cyano-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
2-Cyano-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
20 4-Butoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
N-[2-Chloro-4-(3-phényl-1H-indazol-5-yl-sulfamoyl)-phényl]-acétamide;
5-Dibutylamino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-naphthalène-1-sulfonamide;
C-(7,7-Diméthyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-yl)-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-
méthanesulfonamide;
25 N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzo[1,2,5]oxadiazole-4-sulfonamide;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- (5-isoxazol-3-yl-thiophène)-2-sulfonamide;
C-(2-Nitro-phényl)-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide;

- 3,4-Difluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-(5-chloro-3-méthyl-benzo[b]thiophène)-2-sulfonamide;
3-Cyano-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
5 4-Méthanesulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
3-Méthoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-biphényl-3-sulfonamide;
3,5-Difluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
2-Amino-4,6-dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
10 4-Trifluorométhoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
N-[3-(4-Bromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3-nitro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;
15 N-[3-(2,4-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
2-Méthanesulfonyl-N-(3-*p*-tolyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
2-Méthanesulfonyl-N-(3-*m*-tolyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
N-{3-[5-(2-Méthanesulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl}-
20 5-diméthylamino-naphthalène-1-sulfonamide;
N-[3-(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
N-[3-(3,5-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
25 N-(3-(Dibenzofuran-4-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
N-(3-Biphényl-4-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-phénoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

- 2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-méthylsulfanyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;
- N-(3-Biphényl-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 2-Méthanesulfonyl-N-(3-thiophène-2-yl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
- 5 N-[3-(3-Trifluorométhyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Trifluorométhyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 10 N-[3-(3-Chloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3-méthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;
- 2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3,5-diméthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;
- 15 N-(3-Benzofuran-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(5-Chloro-thiophène-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(3-Fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 20 2-Méthanesulfonyl-N-[3-(2-méthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;
- N-[3-(3-Bromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 25 2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-vinyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;
- N-[3-(3-Ethoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(2-Chloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 30

- N-[3-(2-Fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(2-Ethoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 5 N-[3-(4-Ethoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Hydroxyméthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 10 N-[3-(3,4-Difluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Ethyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Benzyloxy-3-fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 15 2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;
- N-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-*tert*-Butyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 20 2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3,4-diméthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;
- 2-Méthanesulfonyl-N-[3-(2,4-diméthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;
- 25 N-[3-(3-Hydroxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Isopropyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Hydroxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 30

- N-[3-(3-Isopropyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(3-Amino-4-méthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 5 N-[3-(3,4-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Trifluorométhoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 10 N-[3-(4-Acétyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(2,3-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Benzoyloxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 15 N-[3-(2-Fluoro-biphényl-4-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(3,5-Dibromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Bromo-2-fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 20 N-[3-(4-Ethylsulfanyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 2-Méthanesulfonyl-N-[3-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;
- 25 N-[3-(5-Chloro-2-méthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(4-Cyano-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- N-[3-(2,4-Difluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;
- 30

N-[3-(4-Iodo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Trifluorométhoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

5 2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-méthanesulfonyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

N-[3-(2,3-Difluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

10 N-[3-(4-Fluoro-3-méthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Benzoyloxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Fluoro-4-méthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

15 N-[3-(2,5-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide.

17. Produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est sous forme :

- 20 1) non chirale, ou
 2) racémique, ou
 3) enrichie en un stéréo-isomère, ou
 4) enrichie en un énantiomère ;

et en ce qu'il est éventuellement salifié.

25 18. Composition pharmaceutique comprenant un produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

19. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, comme agent inhibiteur d'une réaction catalysée par une kinase.

30 20. Utilisation d'un produit selon la revendication 19, caractérisée en ce que la kinase est FAK.

21. Utilisation d'un produit selon la revendication 19, caractérisée en ce que la kinase est Aurora2.
22. Utilisation d'un produit selon la revendication 19, caractérisée en ce que la kinase est KDR.
- 5 23. Utilisation d'un produit selon la revendication 19, caractérisée en ce que la kinase est sélectionnée dans le groupe constitué par Src, Tie2, IGF1R, CDK2 et CDK4.
24. Utilisation d'un produit selon la revendication 23, caractérisée en ce que la kinase est sélectionnée dans le groupe constitué par Src et Tie2.
- 10 25. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique.
26. Utilisation selon la revendication 25, caractérisée en ce que l'état pathologique est le cancer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern Application No

PCT/FR 03/00751

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D231/56 A61K31/416 A61P35/00 C07D409/04 C07D405/04
 C07D401/04 C07D471/04 C07D403/12 C07D403/04 C07D401/12
 C07D409/12 C07D413/12 C07D413/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 10137 A (BHAGWAT SHRIPAD S ;SAKATA STEVEN T (US); SATOH YOSHITAKA (US); SIG) 7 February 2002 (2002-02-07) cited in the application claims 1,24; example 42 ---	1-19,26
X	WO 98 05315 A (TULARIK INC) 12 February 1998 (1998-02-12) claims 1,2,70,71; example 15 ---	1,2,4,9, 17,18, 25,26
X	WO 99 64004 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 16 December 1999 (1999-12-16) cited in the application page 39, line 11; claim 1 page 44, line 18 page 51, line 14 ---	1,2,4,9, 17,18, 25,26
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 July 2003

Date of mailing of the international search report

31/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern Application No
PCT/FR 03/00751

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 73264 A (ABBOTT LAB) 7 December 2000 (2000-12-07) cited in the application page 9, line 30; example 34 ---	1,2,4,9, 17,18, 25,26
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SAKAMOTO, HIDEKAZU ET AL: "Silver halide photographic photosensitive materials" retrieved from STN Database accession no. 107:144822 XP002220454 RN=110327-59-8 abstract & JP 62 025747 A (KONISHIROKU PHOTO INDUSTRY CO., LTD., JAPAN) 3 February 1987 (1987-02-03) ---	1,2,9
A	WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD ; FRYE STEPHEN VERNON (US); HARRIS PHILIP ANTHONY () 1 April 1999 (1999-04-01) claims 1,22 ---	1-26
A	WO 01 85726 A (CHOI SEI HYUN ; CHUNG HYUN HO (KR); JEONG SHIN WU (KR); KIM JONG HY) 15 November 2001 (2001-11-15) claim 1 -----	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 03/00751

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 19-24 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the product or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

.....nation on patent family members

Interr .pplication No

PCT/FR 03/00751

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0210137	A	07-02-2002	AU 7908901 A	13-02-2002
			CA 2417650 A1	07-02-2002
			EP 1313711 A2	28-05-2003
			WO 0210137 A2	07-02-2002
			US 2002103229 A1	01-08-2002
WO 9805315	A	12-02-1998	AU 710173 B2	16-09-1999
			AU 3887797 A	25-02-1998
			BR 9710737 A	11-01-2000
			EP 0939627 A1	08-09-1999
			JP 2000515545 T	21-11-2000
			KR 2000022556 A	25-04-2000
			WO 9805315 A1	12-02-1998
			US 6482860 B1	19-11-2002
WO 9964004	A	16-12-1999	AU 746586 B2	02-05-2002
			AU 4333299 A	30-12-1999
			CA 2334970 A1	16-12-1999
			EP 1085871 A1	28-03-2001
			JP 2002517445 T	18-06-2002
			WO 9964004 A1	16-12-1999
			US 6087368 A	11-07-2000
WO 0073264	A	07-12-2000	AU 5170900 A	18-12-2000
			BR 0007589 A	15-10-2002
			CA 2371092 A1	07-12-2000
			EP 1181269 A1	27-02-2002
			JP 2003500470 T	07-01-2003
			WO 0073264 A1	07-12-2000
JP 62025747	A	03-02-1987	JP 1877207 C	07-10-1994
			JP 6001350 B	05-01-1994
WO 9915500	A	01-04-1999	AU 747506 B2	16-05-2002
			AU 9740798 A	12-04-1999
			BR 9812048 A	26-09-2000
			CA 2302572 A1	01-04-1999
			CN 1278794 T	03-01-2001
			EE 200000117 A	15-12-2000
			WO 9915500 A1	01-04-1999
			EP 1009738 A1	21-06-2000
			HU 0004490 A2	28-03-2001
			JP 2001517652 T	09-10-2001
			PL 338991 A1	04-12-2000
			TR 200001174 T2	21-08-2000
			US 6369086 B1	09-04-2002
			US 6387919 B1	14-05-2002
			US 2003004351 A1	02-01-2003
			US 2003069430 A1	10-04-2003
			ZA 9808078 A	22-03-2000
WO 0185726	A	15-11-2001	AU 5683401 A	20-11-2001
			CA 2408448 A1	15-11-2001
			EP 1280802 A1	05-02-2003
			WO 0185726 A1	15-11-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/00751

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7	C07D231/56	A61K31/416	A61P35/00	C07D409/04	C07D405/04
	C07D401/04	C07D471/04	C07D403/12	C07D403/04	C07D401/12
	C07D409/12	C07D413/12	C07D413/14		

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 02 10137 A (BHAGWAT SHRIPAD S ; SAKATA STEVEN T (US); SATOH YOSHITAKA (US); SIG) 7 février 2002 (2002-02-07) cité dans la demande revendications 1,24; exemple 42 ---	1-19,26
X	WO 98 05315 A (TULARIK INC) 12 février 1998 (1998-02-12) revendications 1,2,70,71; exemple 15 ---	1,2,4,9, 17,18, 25,26
X	WO 99 64004 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 16 décembre 1999 (1999-12-16) cité dans la demande page 39, ligne 11; revendication 1 page 44, ligne 18 page 51, ligne 14 --- -/--	1,2,4,9, 17,18, 25,26

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 juillet 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

31/07/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

De Jong, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No
PCT/FR 03/00751

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 00 73264 A (ABBOTT LAB) 7 décembre 2000 (2000-12-07) cité dans la demande page 9, ligne 30; exemple 34 ---	1,2,4,9, 17,18, 25,26
X	DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SAKAMOTO, HIDEKAZU ET AL: "Silver halide photographic photosensitive materials" retrieved from STN Database accession no. 107:144822 XP002220454 RN=110327-59-8 abrégé & JP 62 025747 A (KONISHIROKU PHOTO INDUSTRY CO., LTD., JAPAN) 3 février 1987 (1987-02-03) ---	1,2,9
A	WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD ; FRYE STEPHEN VERNON (US); HARRIS PHILIP ANTHONY () 1 avril 1999 (1999-04-01) revendications 1,22 ---	1-26
A	WO 01 85726 A (CHOI SEI HYUN ; CHUNG HYUN HO (KR); JEONG SHIN WU (KR); KIM JONG HY) 15 novembre 2001 (2001-11-15) revendication 1 -----	1-26

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dep. internationale n°
FR 03/00751

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
Bien que les revendications 19-24 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/à la composition.
2. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs auxnbres de familles de brevets

Dematernationale No

PCT/FR 03/00751

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0210137	A	07-02-2002	AU 7908901 A	13-02-2002
			CA 2417650 A1	07-02-2002
			EP 1313711 A2	28-05-2003
			WO 0210137 A2	07-02-2002
			US 2002103229 A1	01-08-2002
WO 9805315	A	12-02-1998	AU 710173 B2	16-09-1999
			AU 3887797 A	25-02-1998
			BR 9710737 A	11-01-2000
			EP 0939627 A1	08-09-1999
			JP 2000515545 T	21-11-2000
			KR 2000022556 A	25-04-2000
			WO 9805315 A1	12-02-1998
			US 6482860 B1	19-11-2002
WO 9964004	A	16-12-1999	AU 746586 B2	02-05-2002
			AU 4333299 A	30-12-1999
			CA 2334970 A1	16-12-1999
			EP 1085871 A1	28-03-2001
			JP 2002517445 T	18-06-2002
			WO 9964004 A1	16-12-1999
			US 6087368 A	11-07-2000
WO 0073264	A	07-12-2000	AU 5170900 A	18-12-2000
			BR 0007589 A	15-10-2002
			CA 2371092 A1	07-12-2000
			EP 1181269 A1	27-02-2002
			JP 2003500470 T	07-01-2003
			WO 0073264 A1	07-12-2000
JP 62025747	A	03-02-1987	JP 1877207 C	07-10-1994
			JP 6001350 B	05-01-1994
WO 9915500	A	01-04-1999	AU 747506 B2	16-05-2002
			AU 9740798 A	12-04-1999
			BR 9812048 A	26-09-2000
			CA 2302572 A1	01-04-1999
			CN 1278794 T	03-01-2001
			EE 200000117 A	15-12-2000
			WO 9915500 A1	01-04-1999
			EP 1009738 A1	21-06-2000
			HU 0004490 A2	28-03-2001
			JP 2001517652 T	09-10-2001
			PL 338991 A1	04-12-2000
			TR 200001174 T2	21-08-2000
			US 6369086 B1	09-04-2002
			US 6387919 B1	14-05-2002
			US 2003004351 A1	02-01-2003
			US 2003069430 A1	10-04-2003
			ZA 9808078 A	22-03-2000
WO 0185726	A	15-11-2001	AU 5683401 A	20-11-2001
			CA 2408448 A1	15-11-2001
			EP 1280802 A1	05-02-2003
			WO 0185726 A1	15-11-2001

THIS PAGE BLANK (USPTO)